

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE LOS FACTORES
RELACIONADOS CON LA MICROANGIOPATÍA DIABÉTICA

TESIS DOCTORAL DE:

MARÍA DEL CARMEN DE LA HAZA CALVO

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

JESÚS MILLÁN NÚÑEZ-CORTÉS

Madrid, 2013

©María del Carmen de la Haza Calvo, 2013

Universidad Complutense
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Contribución al estudio de los factores relacionados con la microangiopatía diabética

María del Carmen de la Haza Calvo

Director

Dr. Jesús Millán Núñez-Cortés

Madrid, 2013



Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

Pabellón I, 1.ª planta

Universidad Complutense

28040 Madrid

**Jesús Millán Núñez-Cortés, Catedrático de Medicina (Medicina Interna) del
Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,**

**CERTIFICA: Que Doña Maria del Carmen de la Haza Calvo ha realizado
bajo su dirección el trabajo de investigación titulado: “Contribución al
estudio de los factores relacionados con la Microangiopatía Diabética”
para optar al Grado de Doctor en Medicina.**

**Quien suscribe considera que dicho trabajo reúne todas y cada una de las
condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral,
por lo que autoriza su presentación a tal fin.**

Madrid, 28 de septiembre de 2012

Universidad Complutense
 Departamento
de Medicina
Hospital General Universitario Gregorio Marañón



La doctoranda María del Carmen de la Haza Calvo y el director de tesis Dr. Jesús Millán Núñez-Cortés garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección del director de tesis y, hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo se han respetado los derechos de otros autores al ser citados cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*A las personas más importantes de mi vida:
mis padres, mi marido, mi hermana y mi cuñado,
mis apoyos en todo momento.*

Agradecimientos

A los mejores padres que una hija puede desear, por el apoyo, paciencia y cariño diario que me han brindado y que gracias a ellos me he convertido en la persona que soy, con mis valores, mis principios, mi perseverancia y mi empeño, y todo ello con una gran dosis de amor y sin pedir nunca nada a cambio. Realmente ellos me llenan por dentro para conseguir un equilibrio que me permite dar el máximo de mí. Nunca les podré estar suficientemente agradecida, dan todo por mí. Ellos me motivaron constantemente a la elaboración de mi doctorado.

A mi director de tesis Dr. Jesús Millán, Catedrático de Medicina Interna de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, mi más sincero agradecimiento por su ayuda constante, su esfuerzo, su dedicación y la atención que en todo momento me ha ofrecido. Sus conocimientos, sus orientaciones, su manera de trabajar y su motivación han sido fundamentales para mi formación. A él le debo el realizar mi doctorado en una Universidad de prestigio cómo es la Universidad Complutense de Madrid y ha sido un privilegio contar con su ayuda.

A mi marido, Rafael Estévez Vargas, por creer en mí, por su ayuda incondicional, su amor, su cariño, su determinación y su incesante aliento en momentos de dificultad.

A mi hermana y su marido, Macarena de la Haza Calvo y Miguel Ángel Luque Ruiz, intentando expresarle mi gratitud por su apoyo, su comprensión y su tolerancia infinita a mis pretensiones intelectuales.

También me gustaría gratificar los consejos y aportaciones recibidas de mi amiga y tutora en periodo de residencia Dra. Eva Donaire Jiménez, su visión y motivación por la investigación es admirable.

A los pacientes que desinteresadamente han colaborado con este estudio sin ningún interés de lucro.

En general, quisiera mostrar mi más sincera gratitud a cada una de las personas que han vivido conmigo la realización de esta tesis doctoral, con “sus valles y sus cimas”, y que no preciso nombrar porque tanto ellas como yo sabemos que desde los más profundo de mi alma les brindo todo mi cariño y amistad, por su ánimo, cooperación y soporte.

A todos ellos,

Muchas gracias de todo corazón.

Abreviaturas

- **ACV:** Accidente cerebrovascular
- **ADA:** American Diabetes Association
- **AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos
- **AP:** Atención Primaria
- **ATG:** Alteración de la tolerancia a la glucosa
- **CI:** Cardiopatía isquémica
- **DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial
- **DG:** Diabetes gestacional o gravídica
- **DM:** Diabetes mellitus
- **DM 2:** Diabetes mellitus tipo 2
- **DPP:** Programa de prevención de diabetes
- **ESC:** Sociedad Europea de Cardiología
- **EAS:** Sociedad Europea de Arteriosclerosis
- **ECV:** Enfermedades cardiovasculares
- **FO:** Fondo de ojo
- **GBA:** Glucemia basal anómala
- **GLU:** Glucosa
- **GPA:** Glucosa plasmática en ayunas
- **HbA1c:** Hemoglobina glicosilada fracción c
- **HDL-c:** Lipoproteínas de alta densidad/High density lipoprotein
- **HTA:** Hipertensión arterial
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **LDL-c:** Lipoproteínas de baja densidad/Low density lipoprotein
- **MODY:** Maturity Onset diabetes of de Young (*Diabetes del Adulto en la Etapa Infanto-juvenil*)
- **NFD:** Nefropatía diabética
- **ND:** Neuropatía diabética
- **OMS:** Organización mundial de la salud
- **O.N.C.E.:** Organización Nacional de Ciegos Españoles

- **PND:** Polineuritis distal simétrica diabética
- **RD:** Retinopatía diabética
- **RedGEDAPS:** Red de grupos de Estudio de la Diabetes en Atención primaria
- **TA:** Tensión arterial
- **TAD:** Tensión arterial diastólica
- **TAS:** Tensión arterial sistólica
- **TG:** Triglicéridos
- **TTOG:** Test de tolerancia oral a la glucosa
- **UEA:** Excreción urinaria de albúmina
- **UKPDS:** United Kingdom Prospective Diabetes Study

Contribución al estudio de los factores relacionados con la microangiopatía diabética

AUTOR: María del Carmen de la Haza Calvo

ÍNDICE	Pág.
1 Resumen	13
1.1 Objetivo	14
1.2 Material y métodos	14
1.3 Resultados	15
1.4 Conclusiones	15
1.5 Palabras clave	16
1.6 Summary	17
2 Introducción	20
2.1 Epidemiología	23
2.2 Clasificación de diabetes	25
2.3 Criterios diagnósticos	29
2.4 Detección de la diabetes	32
2.5 Mortalidad	33
2.6 Factores de riesgo para la diabetes tipo 2	34
2.7 Factores de riesgo para las complicaciones	36
2.7.1 Hiperglucemia	37
2.7.2 Hipertensión arterial	39
2.7.3 Tabaco	39
2.7.4 Dislipemia	40
2.8 Valoración y criterios de control	41
2.9 Intervención sobre los factores de riesgo del diabético	43
2.10 Complicaciones crónicas	45
2.10.1 Retinopatía diabética	45
2.10.2 Nefropatía	56
2.10.3 Neuropatía diabética	61
3 Hipótesis de trabajo y objetivos	63
4 Material y métodos	65
4.1 Tipo de estudio	66
4.2 Ámbito de estudio	66
4.3 Sujetos	66

4.4	Criterios de inclusión	66
4.5	Criterios de exclusión	67
4.6	Muestreo y tamaño de la muestra	67
4.7	Variables	67
4.8	Análisis estadístico	70
5	Resultados	71
5.1	Descripción de la muestra	72
5.2	Características epidemiológicas	72
5.3	Factores de riesgo	74
5.4	Grado de control de parámetros	75
5.5	Valores de diferentes microangiopatías diabéticas	77
5.6	Presencia o no de retinopatía	78
6	Discusión	88
7	Conclusiones	97
8	Bibliografía	101

ÍNDICE DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Prevalencia de la DM2 en España. Estudios poblacionales.....	24
Tabla 2. Clasificación de la diabetes mellitus y de los trastornos de la regulación de la glucosa.....	26
Tabla 3. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus.....	31
Tabla 4. Detección precoz de la diabetes mellitus	33
Tabla 5. Factores de riesgo de la diabetes mellitus de tipo 2.....	35
Tabla 6. Criterios control en la diabetes tipo 2	42
Tabla 7. Escala internacional de gravedad de la retinopatía diabética y edema macular	47
Tabla 8. Factores influyentes en la retinopatía diabética	53
Tabla 9. Diagnóstico de la nefropatía diabética.....	60
Tabla 10. Estadísticos descriptivos de características sociodemográficas y años de evolución de DM.....	72
Tabla 11. Estadísticos descriptivos de factores de riesgo asociados a DM	74
Tabla 12. Estadísticos descriptivos de control metabólico	76
Tabla 13. Estadísticos descriptivos de control TAS, TAD e IMC	77
Tabla 14. Morbilidad de DM	79
Tabla 15. Asociación de características sociodemográficas y años de evolución de diabetes mellitus con aparición o no de retinopatía.....	85
Tabla 16. Asociación entre grado de control de factores de riesgo metabólicos y sistémicos de DM y aparición o no de retinopatía.....	86
Tabla 17. Asociación entre grado de control de TAS, TAD y IMC y aparición o no de retinopatía	87
Tabla 18. Asociación entre existencia o no de HTA, dislipemia y tabaquismo, y aparición o no de retinopatía.....	87

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Pág.

Gráfico 1. Edad media de la muestra	73
Gráfico 2. Distribución por sexo de los pacientes.....	73
Gráfico 3. Estadísticos descriptivos de control adecuado HBA1C, GLU BASAL, TG y colesterol total	78
Gráfico 4. Años de evolución frente a %FO anormal	80
Gráfico 5. Control de HBA1C-FO	80
Gráfico 6. Control de glucemia-FO.....	81
Gráfico 7. Tensión arterial-FO	81
Gráfico 8. Dislipemia - FO	82
Gráfico 9. Control de CT-FO	82
Gráfico 10. Control de LDL-C - FO.....	83
Gráfico 11. Control de HDL-C - FO	83
Gráfico 12. Control de tabaquismo – FO.....	84

1 Resumen

1.1 Objetivo

El objetivo de la tesis doctoral es determinar la prevalencia de retinopatía diabética y nefropatía diabética en una población diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 de un Centro de Salud de Atención Primaria y analizar su posible asociación a factores de riesgo para microangiopatía, así como describir el grado de control de éstos factores. Además, establecer la relación existente entre mal control de factores de riesgo de diabetes y la aparición de microangiopatía. Finalmente, evaluar la importancia del control del perfil lipídico y así mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

1.2 Material y métodos

Se realizó un estudio observacional transversal en pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo 2 (Código T90) según clasificación CIAP 2, atendidas en un Centro de Salud de Atención Primaria del Área 1 de Madrid (n = 232).

Se ha clasificado el grado de control según los criterios de la American Diabetes Association (ADA) (2007). Mediante análisis bivalente se comparó la edad, el sexo, los años de evolución de la enfermedad, los factores de riesgo de microangiopatía en Diabetes Mellitus tipo 2 y el grado de control de hemoglobina glicosilada, glucosa, tensión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, LDL-c, HDL-c y triglicéridos del grupo de pacientes sin retinopatía diabética (Fondo de ojo normal) con los que sí la presentaban (Fondo de ojo anormal). Se utilizaron las pruebas no paramétricas de Chi-cuadrado y U de Mann-Whitney.

1.3 Resultados

Los diabéticos tipo 2 tenían una edad media de 71.16 años. No existía prácticamente diferencia de prevalencia de diabetes mellitus por sexo. La media de años de evolución de la enfermedad es de 6,10 años.

Respecto a cómo están controlados los pacientes se observó que más de la mitad tienen buen control de hemoglobina glicosilada (55,6%). Más de las tres cuartas partes tenían hipercolesterolemia y un 72% hipertensión.

En un 2,2% no constaba registro de fondo de ojo en la historia clínica de los pacientes. De los 227 pacientes en los que sí constaba registro, el 16.8% tenían retinopatía. Al realizar el estudio vemos una asociación significativa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la retinopatía diabética.

Respecto al grado de control de las demás variables se observó que existe una tendencia entre el mal control de factores de riesgo para microangiopatía y retinopatía diabética, aun no siendo significativa la asociación.

1.4 Conclusiones

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es muy prevalente la presencia de otros factores de riesgo, vinculados directamente a la macroangiopatía. Entre ellos, la hipertensión arterial y la hiperlipemia se encuentran presentes en las tres cuartas partes de los pacientes.

Sin embargo, el grado de control de tales factores de riesgo es aceptable, en términos generales, probablemente por el esfuerzo terapéutico que se lleva a cabo desde Atención Primaria. Así, las cifras de presión arterial se encuentran bajo control en más del 90 % de los diabéticos.

La **prevalencia de la microangiopatía** diabética en nuestro medio es **elevada**. Un 17 % de los pacientes tenían anomalías en el fondo de ojo, y un 13 % presentaban deterioro de la función renal.

En los pacientes con microangiopatía, la **retinopatía diabética** se encuentra relacionada con:

- **Los años de evolución de la diabetes mellitus**
- **La presencia de síndrome de HDL bajo**

En nuestra experiencia se ha ratificado que el **mejor marcador biológico** indicativo de un correcto control metabólico en el diabético es la **hemoglobina glicosilada**.

Esta intervención, y una implementación de medidas educativas y de estilo de vida, junto a un control estricto del resto de factores de riesgo asociados a la diabetes (con una intervención terapéutica intensiva), pueden mejorar el pronóstico de la enfermedad, y particularmente prevenir las complicaciones macro y microvasculares.

1.5 Palabras clave

Diabetes mellitus tipo 2, microangiopatía diabética, retinopatía diabética, factores de riesgo, criterios control.

1.6 Summary

- OBJECTIVE

The objective of the doctoral thesis is to determine the prevalence of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in a diagnosed population of Diabetes Mellitus type 2 in a Primary Healthcare Center and to analyze its possible link to risk factors for microangiopathy, as well as to describe the grade of control of these factors. Also, to establish the existing relationship between a bad control of risk factors of diabetes and the appearance of microangiopathy. Finally, to evaluate the importance of the control of the lipid profile and this way to improve the prognosis of our patients.

- MATERIAL AND METHODS

A transversely observational study was carried out in patients diagnosed of Diabetes Mellitus 2 (Code T90) according to classification CIAP 2, attended in a Primary Healthcare Center in Area 1 of Madrid (n = 232).

The grade of control has been classified as the criteria of American Diabetes Association (ADA) (2007). By means of bivariate analysis, the age, the sex, the years of evolution of the illness, and the risk factors of microangiopathy in Diabetes Mellitus 2 were compared, as well as the grade of control of glycosylated hemoglobin, glucose, systolic and diastolic blood pressure, entire cholesterol, LDL-c, HDL-c and triglycerides of the group of patients without diabetic retinopathy (normal ocular fundus) with those who showed it (abnormal ocular fundus). The non-parametrical tests of Chi-squared and U of Mann-Whitney were used.

- **RESULTS**

Type 2 diabetics had an average age of 71.16 years. There did not exist a real difference of prevalence of diabetes mellitus for sex. The average of years of evolution of the illness is 6, 10 years.

With regard to how the patients were controlled, it was observed that more than half of them had a good control of hemoglobin glycosylated (55, 6 %). More than three quarters of them had hypercholesterolemia and 72 % of them suffered from hypertension.

In 2, 2 % of them, there was not a consisting record of ocular fundus in the clinical history of the patients. 16.8 % of 227 patients in whom there was a record of it, suffered from retinopathy. After having realized the study, we see a significant link between the time of evolution of the illness and diabetic retinopathy.

With regard to the grade of control of other variables it was observed that a tendency exists between a bad control of risk factors for microangiopathy and diabetic retinopathy, even if the link is not significant.

- **CONCLUSIONS**

In the patients with Diabetes Mellitus type 2 the presence of other risk factors has a high prevalence, linked directly to the macroangiopathy. Among them, the arterial hypertension and the hyperlipemia are present in the three quarters of the patients.

Nevertheless, the grade of control of such risk factors is acceptable, in general terms, probably because of the therapeutic effort that is carried out from Primary Healthcare. This way, the figures of blood pressure are under control in more than 90 % of the diabetics.

The prevalence of diabetic microangiopathy in our environment is high. 17 % of the patients had anomalies in their ocular fundus, and 13 % of them showed a deterioration of the renal function.

In the patients with microangiopathy, the diabetic retinopathy is related with:

- The years of evolution of Diabetes Mellitus
- The presence of syndrome of low HDL

In our experience it has been confirmed that the best biological indicative scoreboard of a correct metabolic control in the diabetic is the glycosylated hemoglobin.

This intervention, and an implementation of educational measurements and of life style, along with a strict control of the rest of risk factors associated with the diabetes (with a therapeutic intensive intervention), can improve the prognosis of the illness, and particularly prepare the macro and microvascular complications.

- **KEY WORDS**

Diabetes mellitus type 2, diabetic microangiopathy, diabetic retinopathy, risk factors, criteria control.

2 Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un **proceso crónico y progresivo** constituido por un grupo de enfermedades que se caracterizan por presentar un **incremento de la concentración de glucemia plasmática** como resultado de alteraciones en la **secreción** de insulina, de la **acción** de la insulina o de ambas. El resultado es la aparición de **hiperglucemia, alteración de los lípidos y glicación de las proteínas**. Existen varias modalidades diferentes de DM debidos a una compleja interacción entre genética, factores ambientales y alternativas respecto al modo de vida.

El desorden de la regulación metabólica que acompaña a la DM provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos. La morbilidad de la DM tipo 2 (DM 2) viene dada en primer lugar, por las **lesiones microvasculares** como la retinopatía diabética (RD), nefropatía diabética (ND) y neuropatía diabética, relacionadas íntimamente con los años de evolución de la enfermedad y control de glucemia. (Otro factor relacionado con la retinopatía es la hipertensión arterial).

En segundo lugar, por las **lesiones macrovasculares**, por lo que los pacientes diabéticos tienen un riesgo más elevado de cardiopatía isquémica (CI), accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad vascular periférica. Todas están relacionadas con una mayor mortalidad de los pacientes.

La presencia de complicaciones asociadas a la DM depende en buena medida del **grado de control metabólico**, entendido éste no sólo por la glucemia, sino también por el resto de los factores de riesgo asociados a la enfermedad. Para ello es fundamental una **asistencia sanitaria multidisciplinar de calidad, junto con la implicación del propio paciente en todo este proceso**. Diversos consensos y guías de práctica clínica así lo recomiendan¹⁻³.

La **Atención Primaria**, por sus características de accesibilidad, es, probablemente, el lugar idóneo para una atención continuada a estos pacientes. Los equipos de atención primaria se encuentran en una situación privilegiada para realizar el abordaje y seguimiento del paciente diabético y de sus complicaciones.

La diabetes mellitus es una patología crónica que constituye un **problema sanitario importante**, derivado de su creciente aumento, con graves implicaciones para las personas que la padecen, con la morbilidad y mortalidad elevada que ello conlleva y el elevado volumen de recursos que consume.

Convertir en eficiente el tratamiento de la diabetes requiere no sólo la aplicación de procedimientos clínicos correctos, sino también una **actitud estricta en los objetivos del control, la mejora de la organización de la atención** (protocolos, sistemas de registro, programa de mejora continuada de la calidad de la asistencia, etc.) **y una buena coordinación**. Precisa cuidados sanitarios continuados durante toda la vida del paciente para intentar **minimizar el impacto de las complicaciones, mejorar la calidad de vida y frenar los elevados costes económicos que de la enfermedad se derivan**^{4,5}.

En el año 1989 la Organización Mundial de la Salud (OMS) formuló una serie de objetivos de salud para la diabetes que deberían conseguirse en el año 2000, conocidos como **Declaración de Sant Vicent**⁶, en todos los países, incluido el nuestro. Promulgó unos objetivos específicos revaluables periódicamente mediante sistemas de monitorización destinados a ser herramientas útiles para los gobiernos e instituciones sanitarias en la disputa contra las complicaciones de la enfermedad⁷.

En 1993 se publicó la primera edición de la Guía para el Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en Atención Primaria⁸, que, basándose en el acuerdo alcanzado por 91 profesionales sanitarios, define los primeros indicadores de

calidad de la asistencia al diabético tipo 2 en nuestro país, similares a los de la Declaración de Saint Vincet, pero adaptados a las características de la atención primaria, y posteriormente se pone en marcha el programa de la mejora continua de calidad de la RedGEDAPS (Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud). En 1995, 1998, 2000 y 2004 se publicaron nuevas ediciones actualizadas de la guía.

2.1 Epidemiología

La **prevalencia** mundial de la DM se ha incrementado de manera llamativa en el transcurso de las dos últimas décadas. En los países industrializados su frecuencia está aumentando de forma casi exponencial en los últimos 30 años. Esta tendencia es clara, por ejemplo, en Estados Unidos, donde se pasó del 1%, en 1965, al 6,9% en 1985 (OMS, 1985). De forma similar, los índices de prevalencia de glucemia basal anómala se incrementan.

Aunque la prevalencia de diabetes de tipo 1 y de tipo 2 está aumentando en todo el mundo, se espera que la segunda aumente con mayor rapidez. Las causas de este progresivo incremento probablemente sean la combinación del **envejecimiento de la población y el incremento de la obesidad**, causado por profundos cambios en el estilo de vida (sedentarismo, alimentación con alto contenido calórico y grasas saturadas) que se han producido en estos países. **Se anticipa que el número de diabéticos seguirá aumentando en un futuro próximo.**

La diabetes mellitus tipo 2 es la forma más común de diabetes cuya verdadera prevalencia es difícil de estimar, pero oscila entre el 1,13% en el sudeste asiático y el 6% en Norteamérica, con altísimas prevalencias en algunas etnias como hispanos norteamericanos, aborígenes australianos e indios pima⁹.

En los países industrializados, de población blanca, se sitúa entre el 3% y el 6% y en el grupo de población mayor de 65 años llega a alcanzar el 16%. En España, los estudios epidemiológicos en población adulta mayor de 30 años, mediante test de sobrecarga oral de glucosa (TTOG), detectan una prevalencia del 6 al 10% (tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de la DM2 en España. Estudios poblacionales

Autor (año)	Muestra	Ámbito	Prevalencia		
			Global	ATG	Diabetes conocida/ignorada
Franch, 1992	522	León (capital)	5,6	10,3	3,9/1,7
Bayo, 1993	862	Lejona (Vizcaya)	6,4	10,4	2,8/3,6
Castells, 1995	3839	Cataluña	10,3	11,9	6,4/3,9
Tamayo, 1997	995	Aragón	6,1	7,2	3,1/3,0
De Pablo, 1999	691	La Guía (Canarias)	18,7	17,1	-----
Botas, 2002	1034	Asturias	9,9	13,3	4/5,9

Los estudios de incidencia, salvo en determinados grupos raciales, son escasos y sitúan la tasa en la población caucásica alrededor de 25-150 casos/100.000 habitantes/año, siendo mayor en personas de más de 65 años de edad, en el grupo de obesos, en el hábitat urbano.

En España, aunque la prevalencia de la diabetes tipo 1 y de tipo 2 está aumentando en todo el mundo, se espera que la segunda aumente con mayor rapidez por el aumento de la obesidad y la vida sedentaria, representando el 85% del total¹⁰. **La prevalencia de la DM tipo 1** es aproximadamente una décima parte de la DM tipo 2 y se calcula que afectaría a un 0,01-0,35% de la población mundial, con una incidencia de 0,5 a 35 casos/100.00 habitantes/año.

En Europa existe un área de altas tasas, los países escandinavos (21-35 casos/100.000 habitantes), y otra de riesgo medio, los países meridionales (6-

11 casos)¹¹. En España, los estudios en Cataluña, Madrid y Málaga han mostrado una incidencia entre 10 y 17 casos/100.000 habitantes/año¹⁰. **La diabetes gestacional** se observa en un 2-12%, y es la complicación más frecuente del embarazo en mujeres sanas.

2.2 Clasificación de diabetes

Todas las formas de DM se caracterizan por la hiperglucemia, los mecanismos por los que ésta se produce son muy diversos. Las transformaciones recientes de la clasificación son el reflejo de un intento de clasificar la DM estableciéndose en el proceso patogénico que conduce a la hiperglucemia, en oposición con criterios como la edad de aparición o el modo de tratamiento.

Se definen cuatro clases: diabetes mellitus tipo 1, tipo 2, otros tipos específicos y la diabetes gestacional, en las cuales se contemplan diversas subclases (tabla 2).

Diabetes mellitus tipo 1

La DM de tipo **1A** es la consecuencia de la destrucción **autoinmunitaria de células β** , que suele provocar **déficit de insulina**. La DM de tipo **1B** también se caracteriza por el déficit de insulina, así como por la predisposición a experimentar cetosis. Sin embargo, los individuos con DM de tipo 1B no poseen marcadores inmunológicos que indiquen un proceso destructor autoinmunitario de las células β .

Tabla 2. Clasificación de la diabetes mellitus y de los trastornos de la regulación de la glucosa

DIABETES MELLITUS	
1. Diabetes tipo 1	<ul style="list-style-type: none">-De causa inmunológica-De causa idiopática
2. Diabetes tipo 2	
3. Otros tipos específicos	<ul style="list-style-type: none">-Defectos genéticos de la función β-Defectos genéticos en la acción de la insulina-Enfermedades del páncreas exocrino-Endocrinopatías-Inducidas por fármacos-Infecciones-Formas infrecuentes de origen inmune-Otros síndromes genéticos
4. Diabetes gestacional	
TRASTORNOS DE LA REGULACIÓN DE LA GLUCOSA	
5. Intolerancia a la glucosa	<ul style="list-style-type: none">-Método: test tolerancia oral a la glucosa (75gr)-Criterio: glucemia a las 2 horas ≥ 140 e < 200 mg/dl-Riesgo: diabetes mellitus y macroangiopatía
6. . Glucemia basal alterada	<ul style="list-style-type: none">-Método: glucemia basal (plasma venoso)-Criterio: glucemia > 110 e < 126mg/dl-Riesgo: diabetes mellitus y macroangiopatía

Diabetes mellitus tipo 2

La DM de tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se suelen caracterizar por grados variables de **resistencia a la insulina, alteración de la secreción de insulina y un aumento de la producción de glucosa.**

Constituye el 90% de los casos de diabetes; suele tener un inicio insidioso o silente; se asocia, generalmente, a obesidad o sobrepeso y sedentarismo. Son pacientes que no precisan insulina para evitar la cetosis, aunque puedan requerirla para conseguir un adecuado control metabólico en determinados periodos.

En la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza después de los 40 años de edad. Aunque la mayoría de casos de diabetes que ocurren en niños o adolescentes son debidos a una diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2 del niño empieza a emerger como un problema de salud en algunos países. La obesidad y el sedentarismo parecen ser sus causas, unidas a importantes antecedentes familiares.

La diabetes tipo 2 es el resultado de la interacción entre un déficit en la secreción pancreática de insulina y una resistencia de los tejidos periféricos a su acción. La importancia de cada una de estas alteraciones es variable, dominando la insulinopenia relativa en las personas con normopeso y la resistencia en los obesos que durante años pueden mantener una secreción de insulina normal/elevada, pero inadecuada al grado de hiperglucemia.

Otros tipos específicos de diabetes

En este grupo se incluyen aquellos casos de diabetes en los que existe una **clara etiología y/o relación con otros procesos patológicos:** enfermedad pancreática, causa endocrinológica, administración de ciertos

medicamentos y distintos síndromes genéticos. En él destacan los grupos de diabetes condicionados por trastornos de base molecular identificados en los últimos años.

Se conocen mutaciones en genes que codifican la síntesis de la insulina, los receptores periféricos o los transportadores de glucosa. Entre estos defectos se incluyen los que afectan a los transportadores de glucosa o la enzima glucocinasa, que ocasionan la diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). La DM puede ser el resultado de una enfermedad exocrina pancreática cuando se destruye la mayoría de los islotes pancreáticos.

Varias endocrinopatías pueden conducir a una DM como resultado de la secreción excesiva de hormonas que antagonizan la acción de la insulina. Destacan dentro de este grupo la acromegalia y la enfermedad de Cushing; ambas se pueden presentar en forma de DM.

La rubeola congénita incrementa extraordinariamente el riesgo de DM: sin embargo la mayor parte de estos individuos también posee marcadores inmunológicos que indican una destrucción autoinmunitaria de las células B.

Diabetes gestacional o gravídica

La diabetes gestacional o gravídica (DG) es un **trastorno de la regulación de la glucosa que aparece durante el embarazo en una mujer no diagnosticada previamente de diabetes**. Se detecta en un **2-12%** de todos los embarazos, y ocasiona aumento del riesgo de sufrimiento fetal, muerte intrauterina, macrosomía y problemas neonatales. No existe acuerdo sobre la incidencia de malformaciones congénitas, pero en cualquier caso parece baja. La mayoría de las mujeres recupera una tolerancia a la glucemia normal después del parto, pero tienen un riesgo sustancial de desarrollar diabetes en etapas ulteriores de la vida.

Glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa

Los términos glucosa basal alterada o anómala (GBA) y alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) delimitan una alteración de la regulación de la glucosa intermedia entre la **normalidad y la diabetes**. Ambos escenarios pueden ser, al igual que la diabetes clínica, secundarias a otras enfermedades.

Tanto la GBA como la ATG son un factor de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2. La tasa de conversión es de un 23-25%. También son factores de riesgo para macroangiopatía, pero no se ha comprobado que favorezcan la manifestación de complicaciones microvasculares.

En el camino a la diabetes, la tendencia genética es un factor importante, pero los estudios epidemiológicos reflejan un papel fundamental de los cambios en la forma de vida (sedentarismo, alimentación con elevado contenido calórico y grasas saturadas) que favorecen la obesidad, en especial central.

Según estos datos, y los de estudios de cohortes de personas con obesidad se ha sugerido en los estadios de "prediabetes", intervenciones para promover la disminución de peso. Dos ensayos clínicos, *Finnish Prevention Study*¹² y *US DPP*¹³, han aportado la evidencia de que la pérdida sostenida de peso reduce de forma clara el riesgo de diabetes.

2.3 Criterios diagnósticos

Los criterios revisados de diagnóstico de DM son publicados por grupos de consenso de expertos del National Diabetes Data Group y la Organización Mundial de la Salud (tabla 3). Estos criterios revisados son el reflejo de los

nuevos datos epidemiológicos y metabólicos y se basan en las premisas siguientes:

1) El espectro de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la respuesta a una sobrecarga oral de glucosa, varía en los individuos normales.

2) La DM se define como aquel nivel de glucemia en el que se observan complicaciones específicas de la diabetes, no basándose en el nivel de tolerancia a la glucosa desde el punto de vista de la población.

La tolerancia a la glucosa se clasifica en tres grupos en función de la GPA: 1) una GPA <6.1 mmol/L (110 mg/dL) se considera normal; 2) una GPA ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dL) pero < 7 mmol/L (126 mg/dL) se define como glucemia basal anómala (GBA); y 3)) una GPA ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) justifica el diagnóstico de DM.

La GBA es una relativamente nueva categoría diagnóstica definida por el Comité de Expertos sobre Diagnóstico y Clasificación de la DM. Es análoga a la alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), que se define como unos niveles de glucosa plasmática de entre 7.8 y 11.1 mmol/L (140-200 mg/dL) 2 horas después de una sobrecarga de 75 gr de glucosa por vía oral. Los sujetos con GBA tienen un riesgo sustancial de padecer DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular en el futuro, aunque no cumplan los criterios de la DM.

El comité recomendó como **método de diagnóstico la glucemia basal en ayunas**, un instrumento de medida preciso, de bajo coste, reproducible y de fácil aplicación. Es el método más fiable y cómodo.

Una concentración de glucosa plasmática ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) tomada al azar y acompañada de los síntomas clásicos de DM (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) basta para el diagnóstico de DM.

La prueba de sobrecarga oral de glucosa, aunque sigue siendo un método de válido de diagnóstico de DM, no se recomienda como método de detección sistemática.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus

Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus
Síntomas de diabetes más concentración de glucosa sanguínea al azar ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl) ^(a)
<i>O bien</i>
Glucosa plasmática en ayunas ≥ 7 mmol/L (126mg/dl) ^(b)
<i>O bien</i>
Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl) durante una prueba de tolerancia a la glucosa ^(c)
En ausencia de hiperglucemia inequívoca o de descomposición metabólica aguda estos criterios deben ser confirmados repitiendo la prueba en un día diferente.
<p>^(a) Se define como “al azar” el realizar la extracción sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última toma de alimento.</p> <p>^(b) Se define como “ayunas” la ausencia de ingestión calórica durante al menos 8 horas.</p> <p>^(c) Esta prueba debe realizarse con una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua: no se recomienda en la práctica clínica sistemática.</p> <p>Fuente: Adaptados de la <i>American Diabetes Association, 2000.</i></p>

Diabetes gestacional

Para el cribado de diabetes en las gestantes se utilizará el **test de O` Sullivan**: prueba de cribado de la diabetes gestacional, mediante administración de 50gr de glucosa por vía oral. Una hora después se realiza una única determinación de glucemia. No precisa preparación previa, no es necesario estar en ayunas, ni es necesario disponer de glucemia basal. Practicado entre las **24 y 28 semanas**, en mujeres menores de 25 años, sólo se hará el test de O` Sullivan si tienen factores de riesgo.

Cuando la glucemia a los 60 minutos es mayor o igual a 140 mg/dl, se practicará la sobrecarga de glucosa con 100gr, se considerarán valores normales: basal inferior a 105 mg/dl; primera hora inferior a 190 mg/dl; segunda hora inferior a 165mg/dl; tercera hora inferior a 145mg/dl.

El diagnóstico de diabetes gestacional se establece cuando existan dos o más valores iguales o mayores a los normales. Si sólo un valor de la curva iguala a supera al normal, se considera curva intolerante y se debe repetir en tres o cuatro semanas, sin realizar test O` Sullivan previamente. Transcurridos 1,5-2 meses después del parto, o al finalizar la lactancia, se evaluará de nuevo a toda diabética gestacional practicándole un test de sobrecarga oral de glucosa con 75gr.

2.4 Detección de la diabetes

El **diagnóstico precoz** de la DM permite evitar las complicaciones agudas de la enfermedad, como, la cetoacidosis o el coma hiperosmolar, cuya mortalidad no es baja (2 y 20-40% respectivamente), La American Diabetes Association (ADA) propone el cribado a partir de los 45 años, mediante **glucemia basal (en ayunas) en plasma venoso** (tabla 4).

La determinación de glucemia basal en sangre venosa es de coste bajo, su sensibilidad es aceptable (56-59%) y la especificidad es alta (96-98%). Debe hacerse en ayuno y reposo nocturno de 8 horas.

2.5 Mortalidad

La diabetes se sitúa entre la **cuarta y sexta causa de muerte en los países desarrollados**. Sin embargo, esta posición está enmascarada por el hecho de que los registros de mortalidad agrupan procesos relacionados (por ejemplo enfermedades cardiovasculares) sin mención específica de la diabetes (OMS, 1985).

Tabla 4. Detección precoz de la diabetes mellitus

Detección precoz de la diabetes
Personas mayores de 45 años (repetir cada 3 años)
Anualmente, y a cualquier edad, en personas con algún factor de riesgo de diabetes <ul style="list-style-type: none">- Índice de masa corporal > 27- Antecedentes de diabetes en familiares de primer grado- Etnias de alto riesgo- Macrosomía y/o diabetes gestacional previa- Colesterol HDL-c < 35 mg/dl y/o triglicéridos > 250 mg/dl- Hipertensión arterial- Diagnóstico previo de intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada
Embarazadas entre la 24-28 semanas

La tasa bruta de mortalidad por diabetes en España, obtenida de los certificados de defunción, es del 29,3 por 100.000 habitantes/año en mujeres (tercera causa de mortalidad) y del 16,1 en hombres (séptima causa).

La mortalidad es 2-3 veces mayor que en la población no diabética, principalmente por complicaciones renales en la diabetes iniciada en edades jóvenes, y cardiovasculares, en especial por cardiopatía coronaria, en la diabetes diagnosticada después de los 40 años.

La importancia de las distintas causas de muerte es enfermedad coronaria 40-60%, accidentes cerebrovasculares (ACV) 5-15% e insuficiencia renal 3-5%. La mortalidad en el infarto agudo de miocardio es de 1,5-2 veces superior, en especial en los diabéticos de menos de 40 años y en las mujeres.

2.6 Factores de riesgo para la diabetes tipo 2

El riesgo para la diabetes tipo 2 es de origen multifactorial; la obesidad y los cambios en el estilo de vida (sedentarismo y dieta) son factores clave (tabla 5).

Obesidad: Es el factor más estrechamente asociado con el desarrollo de diabetes en el adulto, ya que se ha estimado que el riesgo atribuible a la obesidad es del 75%. El riesgo ajustado de la población obesa es de 2,9, pero alcanza el 3,8 en el grupo etario de 20 a 45 años, y es de 10 en los casos de obesidad mórbida. Influyen tanto el grado de obesidad, como su duración o el tipo de distribución de la grasa. El mayor riesgo se asocia a la obesidad abdominal visceral y es independiente del total de grasa corporal y del IMC¹⁴.

El efecto del exceso de peso es reversible, y pérdidas del 5% lo disminuyen, y así en la cohorte de Framingham se observó una reducción del

37%; incluso en personas obesas con intolerancia a la glucosa el descenso puede ser más del 50%^{12,13}.

Tabla 5. Factores de riesgo de la diabetes mellitus de tipo 2

Factores de riesgo de la diabetes mellitus de tipo 2
Antecedente familiar de diabetes
Obesidad (es decir, $\geq 20\%$ peso ideal o IMC $\geq 27/\text{Kg}$)
Raza/Etnia
Glucosa basal anómala o alteración de la tolerancia a la glucosa identificadas previamente
Antecedentes de diabetes gravídica (DG) o parto de un neonato de más de 4 kilos
Hipertensión (tensión arterial $\geq 140/90$ mm Hg)
Niveles de colesterol HDL ≤ 0.90 mmol/L (35 mg/dl) o nivel de triglicéridos ≥ 2.82 mmol/L (250 mg/dl)
Síndrome del ovario poliquístico
En ausencia de hiperglucemia inequívoca o de descomposición metabólica aguda estos criterios deben ser confirmados repitiendo la prueba en un día diferente.

Nutrición: Los países en los que se ha producido una "occidentalización" de los hábitos dietéticos (alto consumo de hidratos de carbono simples, grasas saturadas y proteína con disminución de fibra) y un mayor sedentarismo, muestran un aumento ostensible de la prevalencia de obesidad y diabetes. Sin embargo, la importancia de la alimentación es difícil de valorar como factor independiente del exceso de peso. Parece que el contenido de grasas de la dieta podría, por mecanismos no aclarados, ser un factor importante,

independientemente del total calórico. El estudio DPP ha comprobado que su reducción disminuye el riesgo, independiente de la pérdida de peso¹³.

Ejercicio físico: El ejercicio físico disminuye la resistencia a la insulina, contribuyendo a mejorar el metabolismo hidrocarbonado. La práctica de ejercicio de forma regular (más de 54 minutos, de 3 a 5 días de la semana) es una medida preventiva, que se ha demostrado capaz de disminuir de forma significativa, independientemente de la pérdida de peso, la aparición de diabetes en mujeres obesas y con antecedentes familiares¹⁴ y también cuando ya existe una tolerancia alterada a la glucosa^{12,13}.

Etnia: Existen grandes diferencias étnicas y geográficas en cuanto a la prevalencia de diabetes tipo 2. Mientras que unas poblaciones parecen muy castigadas (en los indios pima o los micronesios de Nauru es superior al 30%), en otras zonas es muy poco frecuente (África Central, 0,3%)⁹.

2.7 Factores de riesgo para las complicaciones

La calidad de vida de las personas con diabetes está determinada por la **evolución de las complicaciones micro y macrovasculares**. Las microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) causan discapacidad y pérdida de calidad de vida, y las macrovasculares son la causa de muerte en el 80% de los DM 2. El gasto sanitario originado por estas complicaciones crónicas es tres veces superior al de su tratamiento y control.

La mayoría de pacientes DM 2 tendrán asociada a la hiperglucemia uno o más de los clásicos factores mayores de riesgo cardiovascular: hipertensión, dislipemia y/o consumo de tabaco. Ello convierte a estos pacientes en personas sometidas a un riesgo cardiovascular múltiple.

2.7.1 Hiperglucemia

En 1993 se publicó el estudio del **DCCT**¹⁵ (Diabetes Control and Complications Trial) diseñado para valorar la influencia del estricto control glucémico sobre las complicaciones en la diabetes tipo 1. Una población de 1441 pacientes fue aleatorizada a tratamiento intensivo o tratamiento convencional.

Tras un período de observación de 6,5 años se comprobó que en el grupo tratado de forma intensiva había una gran disminución del riesgo de retinopatía (76%), microalbuminuria (39%), proteinuria (54%) y neuropatía (60%), y un enlentecimiento (54%) en la progresión de la retinopatía. El beneficio del tratamiento intensivo, en el que los pacientes mantuvieron una hemoglobina glicosilada (HbA1c) media de 7,1%, para cualquier complicación microvascular, fue del 60%.

En el grupo intensivo, también se observaron menos episodios de cardiopatía isquémica, pero el número de episodios en ambos grupos fue muy bajo, y la edad media era de 30 años, lo que no permitió valorar la intensidad de esa reducción, pero persistía la duda sobre la validez de extrapolar las conclusiones del DCCT¹⁵ a los diabéticos tipo 2. En 1997 se presentó el estudio **UKPDS** (United Kingdom Prospective Diabetes Study), el único estudio longitudinal sobre la diabetes tipo 2 con la suficiente duración, 20 años, como para determinar si las mejoras en el control glucémico podían prevenir o enlentecer las complicaciones micro y macrovasculares. Se trata de un estudio de intervención terapéutica, independiente, financiado básicamente por agencias e instituciones públicas, y a la vez es el mayor estudio observacional.

Se trata de un **ensayo clínico aleatorizado**, con una **media de seguimiento de 10 años**, realizado entre **1977 y 1997**. En total constaba de **5102 pacientes con diabetes tipo 2**, que fueron aleatorizados a tratamiento

convencional o intensificado, grupo en el que el objetivo era alcanzar la normoglucemia estricta con cualquiera de los fármacos disponibles. Un subgrupo de obesos fue randomizado a tratamiento con metformina u otros fármacos; y en los hipertensos, se valoraron los efectos de un control estrecho de la presión arterial frente a un control más laxo. El largo seguimiento permitió constatar una clara relación entre incidencia y progresión de las complicaciones y el grado de control glucémico.

Al analizar todos los pacientes incluidos con independencia del tratamiento y controlando las variables de edad, sexo y tiempo de evolución de la diabetes, se observó que descensos en 1 punto en el valor de la HbA1c producían una reducción del riesgo relativo de 3,7 para la mortalidad por diabetes, 2,4 para las complicaciones cardiovasculares y 9,5 para las microvasculares. El tratamiento intensivo consiguió como media descensos de HbA1c de 0,9, lo que produjo disminuciones significativas a los 12 años en la retinopatía (21%) y la nefropatía (33%). Otro resultado remarcable fue el obtenido en los pacientes obesos, aleatorizados a metformina o tratamiento convencional. Se obtuvo una espectacular reducción del riesgo de infarto (39%), ACV (41%), mortalidad total (36%) y mortalidad por diabetes (42%).

Estos resultados permiten considerar el tratamiento con metformina como obligado en diabéticos obesos, tras el fracaso de la dieta. La estrategia de control estricto consiguió mantener cifras de 144/82 mm de Hg, lo que produjo reducciones del riesgo del 32% en mortalidad por diabetes, el 37% en las complicaciones microvasculares, el 44% en los ACV y el 56% en el fallo cardíaco, pero no fue significativa en el infarto. La magnitud del beneficio es superior a la observada en la de mejora del control glucémico.

2.7.2 Hipertensión arterial

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) entre la población diabética oscila en un 40-60%, y las cifras de presión arterial elevadas se asocian a aumentos de 4 a 5 veces de la microangiopatía, y una mayor mortalidad cardiovascular por cardiopatía isquémica y ACV. En el caso de nefropatía, un clásico trabajo demostró que conforme aumentaba la tensión arterial media disminuía el filtrado y aumentaba la excreción urinaria de albúmina, y tras administrar antihipertensivos todo esto mejoraba.

Se ha comprobado que ese efecto desfavorable aparece a partir de valores mayores a 130/80, lo que genera controversia sobre cuál debería ser el criterio diagnóstico de HTA en el diabético. También se ha observado una mayor frecuencia de retinopatía y una progresión más rápida cuando los valores de presión sistólica se mantienen por encima de 144 mmHg, y diastólicas superiores a 80 mmHg.

2.7.3 Tabaco

Se trata de un factor de riesgo claramente modificable. A pesar de los beneficios para la salud que representa cesar de fumar, la prevalencia de fumadores entre los diabéticos es similar a la de los no diabéticos. En los tipo 2 atendidos en los centros de Atención Primaria, la tasa de fumadores es del 15%; pero si se analiza por edad, en los pacientes del sexo masculino de menos de 60 años alcanza el 44%.

Los efectos adversos del tabaquismo y su estrecha relación con el incremento de la patología arteriosclerótica son bien conocidos, pero ese riesgo es especialmente elevado en la población diabética. El consumo de tabaco en el diabético tiene un efecto aterogénico más potente, que provoca un aumento

de la mortalidad cardiovascular a los 10 años, seis veces superior a la de los fumadores no diabéticos¹⁶.

Hay que destacar la implicación del tabaco en la aparición y posterior progresión de la microangiopatía. Las alteraciones que provoca (**espasmo arterial, incremento de la adhesividad plaquetaria e hipoxia tisular**) participan en la patogenia y empeoran el curso evolutivo de las complicaciones microvasculares.

Además, el tabaco causa una resistencia a la insulina de intensidad comparable a la que presenta el individuo con obesidad central y no fumador.

2.7.4 Dislipemia

La **dislipemia** se detecta en **48-54%** de los diabéticos tipo 2. El patrón observado con mayor frecuencia es el **descenso** de lipoproteínas de alta densidad (High density lipoprotein **HDL-c**) y el **aumento de triglicéridos** (TG). El **50% de los diabéticos** presentan una **hipertrigliceridemia** que en algunos estudios se ha identificado como factor de riesgo para la microangiopatía.

Son pocos los estudios prospectivos sobre valores de lipoproteínas y lípidos como predictores de **cardiopatía isquémica** en la población diabética y, en ocasiones, con resultados contradictorios. En el UKPDS, los valores elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) y bajos de HDL-c, obtenidos al inicio del estudio, fueron marcadores de enfermedad cardiovascular. Por tanto en el momento actual, en los **estudios observacionales parece que el mejor predictor son los valores de HDL-c**. Dada la escasa información disponible derivada de estudios controlados, las guías de actuación clínica son menos específicas en cuanto a los objetivos de tratamiento para el HDL-c y los triglicéridos. Sin embargo, en las guías elaboradas conjuntamente por las sociedades europeas se reconoce que las

concentraciones bajas de HDL-c y los valores altos de TG en ayunas son marcadores de un aumento de riesgo vascular.

El efecto de las alteraciones lipídicas sobre las complicaciones microvasculares es discutido. Algún importante estudio sobre **retinopatía diabética** apunta hacia una relación directa entre los valores elevados de colesterol y el deterioro de la retinopatía.

2.8 Valoración y criterios de control

La práctica de **autoanálisis en sangre capilar** es útil para el ajuste puntual de las dosis de tratamiento, detectar momentos en que predomine la hiperglucemia, nocturna o diurna, y plantear cambios de tratamiento para evitar descompensaciones agudas, pero no es útil para ponderar el grado de control glucémico que se mantiene durante períodos prolongados (meses). Para este fin, se dispone de un índice objetivo y no sometido a fluctuaciones importantes: las **proteínas glicadas**.

Una pequeña fracción de la hemoglobina circulante se halla en forma glicadas: **hemoglobina A1 (HbA1)**. Se forma por la incorporación de una molécula de glucosa al extremo aminoterminal (valina) de la cadena de la hemoglobina. **La fracción c de la hemoglobina A1 es más estable y refleja exclusivamente la glicación por valores elevados de glucosa.**

La determinación de la HbA1c **refleja de forma integrada y retrospectiva el grado de control de la glucemia mantenida en los 120 días previos. Es el mejor parámetro para valorar el control glucémico y decidir cambios terapéuticos y, además, se relaciona estrechamente con la aparición de complicaciones de la diabetes y su gravedad.** Resulta también de interés para el **seguimiento de personas con intolerancia la glucosa o**

glucemia basal alterada y detectar el paso a diabetes manifiesta, sin necesidad de repetir la sobrecarga.

Pueden obtenerse valores de HbA1c falsamente elevados en el alcoholismo grave, con el consumo de salicilatos a dosis altas (2g/día) y en la insuficiencia renal; y disminuidos en las anemias, en especial hemolíticas, en las hemoglobinopatías y si se produce hemólisis intensa del suero postextracción.

Tabla 6. Criterios control en la diabetes tipo 2

	Objetivo de control	Precisa intervención
HbA1c*	<7	<8
Colesterol total	200	230
LDL-c	<100	>130
HDL-c	>40	<35
Triglicéridos	<150	>200
Presión arterial	<130/80	>140/90
Consumo de tabaco	No	Sí
(*) Los valores de HbA1c corresponden a una normalidad entre 4-6% (DCCT). Los valores de referencia del laboratorio pueden variar según el método utilizado.		

En la tabla 6 se exponen los criterios de control basados en las recomendaciones de la ADA. Este planteamiento resulta más útil y sencillo

para la toma de decisiones clínicas, y mantiene un enfoque global del riesgo micro y macrovascular del diabético.

2.9 Intervención sobre los factores de riesgo del diabético

El diabético es un paciente de riesgo alto, en el que se pueden acumular factores de riesgo cardiovascular, como, hiperglucemia, hipertensión arterial, tabaco y dislipemia. Por tanto, la reducción de de las complicaciones micro y macrovasculares requiere un enfoque global con el objetivo de corregir todos los factores existentes.

Intervención sobre el hábito de fumar: El tabaco contribuye a dificultar el control glucémico debido a la resistencia insulínica que genera. El abandono de su consumo mejora el control y reduce las cifras de presión arterial.

En la educación diabetológica deberá incluirse siempre el consejo antitabaco e informar sobre los métodos para abandonar este hábito. Se debe valorar el grado de dependencia y de motivación para abandonar el tabaco y se realizará la intervención adecuada. La diabetes no es una contraindicación para el uso de los sustitutos de la nicotina ni del bupropion, salvo que exista alguna de sus contraindicaciones genéricas. Parece además pertinente informar a todos los diabéticos, aunque no sean fumadores, del elevado riesgo que comporta el hábito de fumar, con el objetivo de crear un clima social favorable para conseguir el cese del hábito en las personas con diabetes.

Intervención sobre la hipertensión arterial: Para su detección temprana, se deberá tomar la presión arterial a todos los diabéticos en el momento del diagnóstico y, si es normal, anualmente.

Intervención sobre dislipemia: Determinar en el momento del diagnóstico y anualmente, si la primera determinación fuera normal. Se debe determinar:

colesterol total, HDL-c, y triglicéridos tras 12 horas de ayuno, y se calculará el LDL-c con la fórmula de Friedewald.

Según las **guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)** la diabetes y las enfermedades cardiovasculares (ECV) aparecen con frecuencia como las dos caras de una misma moneda: la DM ha sido considerada como equivalente de enfermedad coronaria y, de forma inversa, muchos pacientes con enfermedad coronaria establecida presentan diabetes o sus estadios preliminares. Aunque durante las últimas décadas la evolución general de la mortalidad cardiovascular ha mostrado una tendencia significativa a la baja en los países desarrollados, se ha señalado que la disminución ha sido menor o inexistente en las personas diabéticas¹⁷. En un estudio más reciente se informa de una reducción del 50% en la tasa de complicaciones cardiovasculares entre los adultos con diabetes. Sin embargo, el riesgo absoluto de ECV fue 2 veces mayor que en las personas no diabéticas¹⁸. **La mejor forma de prevenir el impacto negativo de la hiperglucemia en la salud sería la prevención del desarrollo de la DM 2.**

Las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo presentar recomendaciones basadas en todas las evidencias relevantes sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, teniendo en cuenta no sólo el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto. Algunas de las recomendaciones de Clase I (evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo) y Nivel de Evidencia A (datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis) que podemos encontrar son:

- La terapia de modificación del estilo de vida no farmacológica mejora el control del metabolismo.
- La automedición mejora el control de la glucemia.
- El control casi normoglucémico (HBA1c menor o igual a 6,5%) reduce las complicaciones microvasculares y reduce las complicaciones macrovasculares.

Sobre la base de estudios aleatorizados y controlados disponemos de suficientes pruebas científicas para afirmar que el estricto control de la glucemia reduce la microangiopatía. Esto también ejerce una influencia favorable sobre las ECV.

Con la progresión dramática en todo el mundo de la pandemia de enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes, y la aterosclerosis prematura y la enfermedad cardiovascular, por una parte, y con el envejecimiento de la población europea, por otro, la **aterosclerosis** se ha convertido en un importante problema de salud. En este sentido, la **Sociedad Europea de arteriosclerosis (EAS)** ha unido fuerza con otras sociedades y grupos que participan activamente en este campo.

2.10 Complicaciones crónicas

2.10.1 Retinopatía diabética

La retinopatía diabética constituye una de las **principales causas de ceguera en los países occidentales**. Ésta forma de ceguera se puede prevenir y es labor del médico un buen control de los enfermos diabéticos, entrando dentro de las responsabilidades de las autoridades sanitarias el ofrecer las facilidades necesarias para llevar a cabo esta prevención. La

importancia de este problema viene dada por el hecho de que **los diabéticos tienen 20 veces más probabilidad de convertirse en sujetos ciegos que quienes no padecen la enfermedad**. Según la O.N.C.E es la tercera causa de nuevas afiliaciones en la organización.

La retinopatía diabética es la **afectación de la microvascularización retiniana**. Forma parte de la enfermedad ocular del diabético, la oftalmopatía diabética, que incluye también la afectación de otras estructuras del ojo: **crystalino** (cataratas) **y cámara anterior** (glaucoma).

Se clasifica en dos fases, **proliferativa y no proliferativa**. La proliferativa progresa a una enfermedad más amplia. El **edema macular** puede aparecer tanto en las formas no proliferativas como en las proliferativas, es la llamada **maculopatía diabética**. En la tabla 7 podemos ver la Escala Internacional de gravedad de la retinopatía diabética y edema macular.

Actualmente la **prevalencia** de RD aceptada oscila alrededor del **25%**¹⁹⁻²² **de la población diabética**. La edad cronológica en el momento de aparición de la DM y la duración de la misma tienen un marcado efecto sobre el momento de aparición de la retinopatía; **después de 20 años de evolución de DM 2, más del 60% muestra algún tipo de retinopatía**. También influye el correcto tratamiento médico, de ésta manera, pacientes con **mejor control glucémico tienen menor riesgo de retinopatía**. Afortunadamente, puede existir una retinopatía de grado considerable sin disminución de la agudeza visual, y el pronóstico puede ser optimista. Sin embargo, en cerca del 15%, la retinopatía es tan grave que, si no se trata, aparecerá una importante disminución de la agudeza visual. Los pacientes necesitan estar **informados sobre la posibilidad de desarrollar una RD** y de la importancia del control metabólico estricto para su prevención.

Tabla 7. Escala internacional de gravedad de la retinopatía diabética y edema macular

Nivel de gravedad	Hallazgos
Sin retinopatía	Sin anomalías
Retinopatía no proliferativa leve	Presencia de microaneurismas
Retinopatía no proliferativa moderada	Microaneurismas en menor número que la forma grave
Retinopatía no proliferativa grave	Presencia de: 20 ó más hemorragias en 4 cuadrantes, irregularidades venosas, AMIR en 1 ó más cuadrantes, sin signos de RD proliferativa
Retinopatía proliferativa	Neovasos y/o hemorragia vítrea o retrohialoidea
Edema macular ausente	No engrosamiento retiniano en polo posterior
Edema macular presente	Engrosamiento retiniano o exudados en polo posterior: Leve: distantes a mácula Moderada: próximos Grave: afectando al centro

Deben informar de cualquier síntoma visual nuevo que aparezca y debe destacarse la importancia de la **revisión oftalmológica**. Se recomienda la realización de un **estudio del fondo de ojo (FO) en todos los pacientes diabéticos en el momento del diagnóstico**, y a partir de aquí realizar un **control anual en los pacientes tipo 2** y un **control a los 5 años en los pacientes tipo 1**²³⁻²⁵ si no existe retinopatía, en caso de retinopatía preproliferativa o proliferativa y /o existe edema macular la frecuencia será cada **4 o 5 meses**. La exploración debe ser realizada por un oftalmólogo y la visita incluirá el **control de la agudeza visual, tonometría y fondo de ojo con dilatación pupilar**.

El cumplimiento de este protocolo dista de ser óptimo, y **sólo se realiza en el 50% de los casos**. Una alternativa eficiente que permitiría ampliar la cobertura poblacional sería la práctica de la fotografía de retina. El coste del equipamiento para la fotografía de la retina es elevado, pero no precisa ser realizada por un médico y proporciona una información permanente y objetiva. Se debe realizar con midriasis, pues así aumenta la sensibilidad y la especificidad. Las fotografías pueden ser tomadas por personal técnico y las imágenes valoradas más tarde por un oftalmólogo.

Si tenemos en cuenta que la prevalencia de diabetes es de un 6%, y que después de 20 años prácticamente el 100% de los diabéticos tipo I y el 60% del tipo II presentan alteraciones retinianas (se estima que a los 5 años están afectados el 5% de los diabéticos, el 15% a los 10, el 70% a los 15 años y el 90% a los 30 años de evolución), resulta relevante su diagnóstico precoz. Se trata de una microangiopatía por afectación de arteriolas precapilares, capilares y vénulas. En su evolución afecta al **parénquima retiniano** y en estadios más avanzados al **vítreo**.

Lesiones en la retina del diabético:

- Detectar con la oftalmoscopia convencional si no se tiene experiencia, pero aparecen como manchas rojas con límites nítidos. Se detectan bien mediante arteriografía. Buen indicador de la severidad de la retinopatía.

- Exudados duros: Acúmulos lipídicos en el espacio extracelular. Son de aspecto blanquecino-amarillento, bien delimitado y a veces agrupado.

- Exudados blandos: Infartos isquémicos debidos a oclusión de arteriolas. Tienen un aspecto típico, como una mancha de algodón de tamaño y localización variable, coloración blanquecina y límites poco precisos.

- Anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR): Ramas vasculares de trayecto atípico, capilares llamativamente dilatados y neovascularizaciones retinianas pequeñas.

- Neovascularización: Finos cordones vasculares de crecimiento y disposición anárquica, con una marcada alteración de la permeabilidad vascular. A veces se acompañan de proliferación fibrosa.

- Hemorragias retinianas: Se siguen a los microaneurismas que se rompen espontáneamente provocando hemorragias retinianas en llama o más típicamente redondeadas y regulares (más profundas). Pueden reabsorberse y desaparecer en 6 semanas a 3 meses.

- Desprendimiento de retina: En estadios avanzados y debido a los tractos fibrosos hacia el vítreo posterior, pueden provocarse desprendimientos parciales de retina.

Clasificación de la retinopatía diabética

Se muestran dos de las clasificaciones más utilizadas.

- Retinopatía diabética inicial: El hallazgo clave son los microaneurismas y / o hemorragias.
- Retinopatía diabética simple: Podemos observar edema retiniano generalizado y los exudados duros.
- Retinopatía diabética isquémica (preproliferante): Presencia de exudados algodonosos, hemorragias severas, alteraciones venosas y la microangiopatía intrarretiniana.

- Retinopatía diabética proliferativa: Aparición de neovasos y proliferación fibrovascular.

Formas avanzadas:

- Maculopatía diabética
- Hemorragia vítrea persistente
- Desprendimiento de retina
- Glaucoma neovascular

Otra clasificación empleada es la siguiente:

- Retinopatía diabética no proliferativa:
 - Forma leve: microaneurismas, hemorragias, exudados duros y/o focos algodinosos.
 - Forma moderada: Mayor intensidad en los hallazgos.
 - Forma severa: compromiso de los cuatro cuadrantes, regla del 4-2-1 (microaneurismas + hemorragias en 4 cuadrantes, venas arrosariadas en 2 ó AMIR en 1).
- Retinopatía diabética proliferativa: presencia de neovasos.
- Maculopatía diabética:
 - 25% de las diabetes de > 15 años.

- Edema macular. Clínicamente significativo cuando ocurre a 1 DP.
- Maculopatía isquémica (angiografía).

Seguimiento oftalmológico del diabético:

- Exploración inicial:
 - Diabetes juvenil o de inicio antes de los 30 años, Fondo de Ojo a los 5 años del diagnóstico.
 - Diabetes de inicio posterior a los 30 años, explorar en el momento del diagnóstico.
 - Embarazo: En el primer trimestre.
- Seguimiento posterior:
 - Sin signos de retinopatía. Exploración al año.
 - Retinopatía inicial:
 - Tipo I: Al año.
 - Tipo II: Cada 6 meses.
 - Retinopatía diabética simple: Cada 6 meses.
 - Retinopatía diabética preproliferante: Cada 3 meses.
 - Embarazo: Cada 3 meses.

Es relevante destacar que en la DM 2 hasta un 20% de pacientes, que no saben que tienen DM presentan RD en el momento del diagnóstico, lo que indica que el inicio de la **DM se ha producido varios años antes y que las lesiones microvasculares pueden preceder a la clínica de la propia DM.**

Respecto a la incidencia de RD, según los estudios de Klein, et al, en Wisconsin^{26, 27} (uno de los más importantes a nivel mundial) a los 10 años de evolución de DM tipo 2 un 79% en los pacientes tratados con insulina y un 67% en los no tratados. En cuanto a la incidencia de ceguera, a los 10 años de evolución es de un 4% en los tipos 2 tratados con insulina y un 4,8% en los no tratados. La ceguera es superior en los pacientes con DM 2, esto es explicable por la mayor incidencia de edema macular en este grupo de pacientes²⁸.

El conocimiento de los factores de riesgo para la RD es la base de la prevención de las complicaciones oculares (tabla 8). En diversos estudios publicados es común observar que ni el sexo, la raza o la *edad* influyen en la aparición o desarrollo de RD. Sí estaría relacionada la *edad de diagnóstico de la DM* con una mayor prevalencia de RD, **sobre todo en los pacientes tipo 2 diagnosticados entre los 40 y 50 años de edad** ^{27, 29,30}, pero su acción se explicaría por el mayor *tiempo de evolución* de la DM, que es el factor de riesgo más importante en todos los estudios epidemiológicos publicados (**duración de DM desde la fecha exacta de su debut**), de tal manera que a mayor duración de la DM mayor será la prevalencia de RD ^{19-22,26,27,29,30}.

Los **niveles elevados de glucosa** son responsables de la aparición de la microangiopatía diabética, lesionando directamente la membrana basal vascular, o bien actuando a través de la glicosilación no enzimática. La determinación de **HbA1c** nos informa sobre el estado metabólico del paciente dentro de los 3 meses anteriores a su determinación, por lo que en todos los

estudios epidemiológicos se usa como **parámetro control de los niveles de glucemia**³¹⁻³⁸.

Tabla 8. Factores influyentes en la retinopatía diabética

Factores influyentes
Hiperlipemia asociada
Duración de la enfermedad
Hormona de crecimiento
Aumento de factores de coagulación
HLA B8, Bw15, Dw3, Dw4
Hipomagnesemia
Pubertad
Embarazo (peor evolución)
Nefropatía (mayor severidad si proteinuria)
Tabaco
Glaucoma
Miopía
Estado circulatorio ocular (estenosis carotídea)
Arteriosclerosis y HTA concomitante

Así la presencia de niveles elevados se correlacionan con una mayor presencia de RD, Goldenstein, et al.³⁶ demuestran que **la RD aparece a los dos años en aquellos pacientes que presentan niveles superiores al 9% de HbA1c**; igualmente Klein, et al, demostraron que los niveles basales de HbA1c en el momento de la primera exploración del fondo de ojo, se mostraron como fuertes predictores en la posterior incidencia y progresión hacia la RD proliferativa³⁷. Todos estos estudios previos se vieron corroborados por los dos estudios prospectivos más extensos: DCCT¹⁵ (pacientes diabéticos tipo 1) y UKPDS⁴³ (pacientes diabéticos tipo 2). Así el DCCT demostró que un estricto control de la glucemia, durante un periodo medio prolongado, redujo la incidencia de RD en un 27% y su progresión, en caso de estar presente previamente, en un 54% de pacientes, si bien el efecto no se demostró hasta los tres años de seguimiento de los pacientes.

El control de **HTA** también es fundamental para evitar la aparición y posterior progresión de RD³⁹⁻⁴³. En los estudios realizados por Klein, et al. se apuntaba que la HTA era un factor relacionado con la aparición de RD^{37,40}, hecho corroborado por otros estudios multicéntricos como el EURODIAB⁴². Pero ha sido el UKPDS⁴³ el que ha demostrado que un equilibrio estricto de la tensión arterial, en los pacientes diabéticos tipo 2 tiene un efecto beneficioso sobre la RD, ya que permitió la reducción de la incidencia de complicaciones microvasculares en un 37%, reduciendo a su vez la progresión de la RD en un 34% de pacientes y reduciendo, finalmente, la disminución de la agudeza visual a los nueve años en un 47%.

La relación entre los niveles de **colesterol** y a la aparición de RD ha sido estudiada por diversos autores sin encontrar una asociación evidente entre ambas^{39,44,45}. Respecto al **tabaco**, si bien es un factor de hipoxia tisular y aumento de adhesividad plaquetaria, no se han encontrado una relación significativa con la presencia de RD²³.

Es decir, optimizar el control glucémico y de la presión arterial son objetivos prioritarios. El UKPDS demuestra que con el control más estricto se obtienen reducciones en la aparición o progresión de RD del 21% y de las cataratas del 24%. Y en el análisis longitudinal de todos los pacientes incluidos en el UKPDS, se constata que reducciones sostenidas de HbA1c en el 1% conducen a un decremento del 37% en la progresión de RD. La mejora de control de la presión arterial tiene también un fuerte impacto en RD, disminuyendo el 34%. Es fundamental el cese del hábito de fumar.

La mayoría de las cegueras por RD pueden prevenirse con la fotocoagulación. El tratamiento precoz con fotocoagulación detiene la progresión de la afectación en un 60-70% de los casos, aunque no recupera la visión perdida.

La RD se caracteriza clínicamente porque no causa síntomas visuales en su evolución inicial, y cuando los síntomas aparecen, es generalmente tarde para un abordaje adecuado. Sabemos que el tratamiento con Láser-terapia puede evitar la progresión a ceguera hasta en un 60% de casos. Esto supone un desafío, y a la vez, la oportunidad de poner en marcha estrategias de detección y tratamiento precoces en pacientes de riesgo.

El número de personas que deben someterse a cribado, estimado en un 3% de la población general, es elevado, pero los datos disponibles indican que es factible, y que las inversiones iniciales en recursos materiales y humanos están más que justificadas por la reducción de los casos de ceguera y de las cargas financieras que conlleva.

2.10.2 Nefropatía

La **nefropatía diabética** es la **segunda causa de insuficiencia renal terminal**. Es una complicación microvascular que suele acompañar más a la diabetes tipo 1, pero la alta prevalencia de diabetes tipo 2 y su progresivo aumento, hace que el número de casos con NFD crezca en las últimas décadas.

La incidencia de nefropatía es baja en los primeros 10 años de diabetes, aumentando después y alcanzando un pico hacia los 15-20 años de evolución, y posteriormente baja. **Es un problema sanitario de gran magnitud en el mundo occidental, ya que aproximadamente un tercio de los pacientes diabéticos llegan a presentar esta enfermedad renal**. Según datos del estudio UKPDS, en la DM tipo 2, a los 10 años del diagnóstico una cuarta parte de los pacientes de raza blanca presentan microalbuminuria y un 5% proteinuria⁴⁶. La NFD es, además, un **predictor independiente de morbilidad cardiovascular**^{47,48}.

Su patogenia es multifactorial y el análisis de los factores causantes de su aparición y progresión ha sido objeto de múltiples estudios prospectivos en las últimas décadas^{43,49}. Entre los factores asociados a un aumento de riesgo para la NFD destacan, principalmente, el **mal control glucémico**^{50,51}, la **hipertensión arterial**⁵², la **hiperfiltración glomerular**⁵³, la **dislipemia**⁵⁴ y la propia **excreción urinaria de albúmina**.

La combinación de estos factores define al subgrupo de pacientes diabéticos con un mayor riesgo para la aparición de microalbuminuria y enfermedad cardiovascular. El tratamiento multifactorial e intensivo de estos factores de riesgo, que permite un mejor control de la glucemia, de los lípidos séricos y de la presión arterial, disminuye el riesgo de NFD, RD y ND⁵⁵.

Otros factores no modificables, como la susceptibilidad genética individual y étnica, condicionan también la incidencia y la gravedad de la NFD⁵⁶. Dicha susceptibilidad puede explicar por qué un porcentaje de pacientes normotensos bien controlados desarrollan NFD temprana, mientras que otros con un mal control no la desarrollan, y explica también la agregación familiar^{57,58} y étnica observada en la incidencia de la NFD. Por tratarse de un **proceso poligénico**, los numerosos estudios realizados para encontrar genes candidatos o determinados polimorfismos son todavía poco concluyentes. Los más estudiados han sido los polimorfismos genéticos que codifican el **sistema renina-angiotensina-aldosterona**, en especial el gen de la **enzima conversiva de la angiotensina I (ECA)**, el del **angiotensinógeno** y el del **receptor de la angiotensina II**. En cuanto a los estudios de ligamiento genético en familias con varios miembros afectados de NFD, se ha evidenciado un locus de susceptibilidad para la NFD en el **cromosoma 10** en individuos caucásicos, mientras que entre los indios pima se han descrito ligamientos en otros cromosomas.

La dislipemia, además de factor de riesgo cardiovascular, se ha identificado como un factor determinante independiente de NFD. El estudio ESODIAH⁵⁹ ha seguido durante 2 años a 560 pacientes con DM tipo 2 e hipercolesterolemia para observar la influencia de la dislipemia en la aparición de microalbuminuria, aunque, como comentan los autores, sus resultados no permiten profundizar sobre este punto. La asociación entre la albuminuria y la concentración sérica del colesterol y su fracción unida a lipoproteínas de baja densidad (LDL) se describió hace décadas, pero sigue siendo motivo de estudio.

En estudios experimentales se ha comprobado que la hipercolesterolemia produce glomerulosclerosis por lesión de células mesangiales y podocitos que se acompaña de lesión tubulointersticial. Las vías fisiopatológicas por las cuales los lípidos desencadenan daño renal no están

claras, si bien en trabajos experimentales se ha implicado a las LDL oxidasas, a la endotelina, al factor transformador del crecimiento tipo beta y a modificaciones en el metabolismo del colesterol. Diversos estudios de cohortes han demostrado una **correlación entre la concentración de colesterol sérico y la progresión de la NFD**⁵³.

Una de las limitaciones del trabajo de Biarnés et al⁵⁹ es la dificultad de valorar el efecto de los fármacos utilizados durante el seguimiento y su posible efecto sobre las variables de estudio. Respecto al uso de hipolipemiantes, los primeros ensayos realizados en pacientes con DM y NFD no observaron reducción de la albuminuria en los que recibieron estatinas. Sin embargo, algunos trabajos posteriores con un número escaso de individuos han demostrado un efecto beneficioso del tratamiento con estos fármacos, a las dosis habituales, con **reducción de la microalbuminuria en personas no diabéticas**⁵⁴ y **diabéticas**^{55,56}.

Estos estudios, de corta duración, no permiten establecer si el efecto beneficioso sobre la excreción urinaria de albúmina es debido a la reducción del colesterol o a efectos pleotróficos de las estatinas. No hay estudio doble ciego y aleatorización que haya demostrado que la corrección de las alteraciones lipídicas retrase la progresión de la insuficiencia renal a medio plazo.

Llevarlo a cabo presentaría problemas metodológicos y éticos, ya que las recomendaciones internacionales y la buena práctica clínica no permiten mantener un grupo control con dislipemia y, probablemente, aparecerían antes complicaciones cardiovasculares graves que renales.

En los clásicos estudios en diabéticos de más de 30 años de edad en el momento del diagnóstico, la prevalencia de microalbuminuria se situó entre el 22 y el 29,2 %.

La aparición de **microalbuminuria** es también un **indicador de riesgo de desarrollar retinopatía proliferativa y enfermedad cardiovascular**.

Al inicio de la diabetes se producen cambios en la función renal: **aumento en el flujo renal, hiperfiltración glomerular e hipertrofia de riñón**. Este estadio precoz puede ser sospechado por el aumento de tamaño de la silueta renal en ecografía y por los altos valores de filtrado glomerular, pero aún no se detecta microalbuminuria.

En una segunda fase, ocurren **cambios electrostáticos y estructurales en la membrana basal**, por **glicación de sus proteínas**, con **engrosamiento y aumento de permeabilidad**, que **permite el paso de pequeñas cantidades de albúmina (microalbuminuria)**. Éste es el primer signo de NFD, ya que se trata de un incremento persistente en la excreción urinaria de albúmina. En este estadio de microalbuminuria, la evolución de la afectación renal puede ser aún detenida. Más adelante podemos ver **glomerulosclerosis, alteraciones arteriolares y tubulares**. La última fase será la **insuficiencia renal terminal**.

En todos los diabéticos se determinará la microalbuminuria en el momento del diagnóstico, cualquiera que sea la edad, y anualmente hasta los 70 años .

Para medir la excreción urinaria de albúmina (UEA) pueden emplearse tres métodos: a) determinación del cociente albúmina/creatinina en una muestra puntual de orina; b) medida de la albuminuria en orina de 24 horas, y c) análisis en una muestra minutada.

La determinación del cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina al azar o matinal (índice albúmina/creatinina) es el método de diagnóstico de elección por ser preciso y obviar algunas falsas microalbuminurias, y ser sencillo para el paciente evitándole la engorrosa recogida de orina de 24 horas.

La determinación sólo de albuminuria en una muestra al azar o no minutada no se acepta para el diagnóstico (tabla 9).

La UEA puede aumentar por causas no debidas a nefropatía: ejercicio intenso, infección urinaria, hematuria, fiebre, HTA mal controlada, descompensación hiperglucémica aguda, enfermedades agudas, ICC, dieta hiperprotéica. Además existe elevada variabilidad (30-50%) en un mismo individuo, por lo cual una sola muestra es insuficiente para el diagnóstico. Se requiere detectar el aumento de albuminuria en 2 de 3 determinaciones realizadas en el plazo de 3-6 meses (ADA, 2002). Los AINES pueden disminuir la EUA.

Tabla 9. Diagnóstico de la nefropatía diabética

	Nefropatía		
	Normal	Microalbuminuria	Proteinuria
Orina de 24 h (mg/24h)	<30	30-299	≥300
Muestra de orina al azar			
Índice albúmina/creatinina (mg albúmina/g creatinina) ó (mg albúmina/mg creatinina)	<30	30-299	≥300
Orina minutada (mg/minuto) (muestra en intervalo de tiempo conocido)	<20	20-199	≥200
Para el diagnóstico se requiere la confirmación del valor en dos o tres muestras. La muestra al azar sin medida de creatinina no se acepta como diagnóstico; si es positiva debe confirmarse con cualquiera de los métodos expuestos.			

En la fase de microalbuminuria debe optimizarse el control estricto de la glucemia (HBA1c < 7) y de la presión arterial (< 130/80). Debe insistirse en la necesidad de abandonar el hábito de fumar, que se asocia con peor pronóstico de la nefropatía. Cuando existe macroalbuminuria se debe limitar la ingestión de proteínas a 0,8 g/Kg de peso/día (ADA, 2002).

Se evitarán fármacos nefrotóxicos y exploraciones radiológicas con contraste intravenoso, ya que pueden precipitar una insuficiencia renal. Se vigilará la aparición de infecciones urinarias y se tratará siempre la bacteriuria asintomática.

2.10.3 Neuropatía diabética

Con el epígrafe neuropatía diabética se incluyen distintos cuadros que afectan al sistema nervioso, con distribución anatómica y características clínicas diferentes: neuropatías de pares craneales, por atrapamiento, proximales, polineuritis distal. La etiopatogenia probablemente es mixta. La hipótesis más clásica, la metabólica, señala a la hiperglucemia como responsable directa de la lesión de la fibra nerviosa a través de la acumulación de sorbitol. Pero en los últimos años, la microangiopatía ha cobrado mayor importancia, considerando a la isquemia y la consiguiente hipoxia como responsable de la lesión.

La polineuritis distal simétrica diabética (PND) es la forma clínica más frecuente de neuropatía diabética y su transcendencia radica en el riesgo que implica la aparición de lesiones en el pie.

Son factores de riesgo para el desarrollo de PND el mal control glucémico, el tiempo de evolución de la diabetes, la edad avanzada, el tabaco, el alcohol y la isquemia EEII.

Se considera como ND la presencia de síntomas y signos de disfunción nerviosa en un paciente diabético en el que se hayan excluido otras causas de neuropatía. La PND es una polineuropatía simétrica sensitivo-motora que afecta preferentemente al territorio distal de las EEII y que se caracteriza por un inicio insidioso y un curso progresivo. Puede causar síntomas como parestesias, hipo/arreflexia, disestesias, hipoestesia y dolor nocturno (mejora al caminar a

diferencia del de causa isquémica). Existe debilidad muscular leve y distal que afecta los pequeños músculos del pie, lo que ocasiona cambios en la estática del pie. Las formas predominio motor son raras y más sugestivas de daño por alcohol. Simultáneamente ocurre alteración de las fibras autonómicas del nervio periférico, lo que produce alteraciones vasomotoras y de la sudoración, características del pie neuropático.

La detección precoz de la PND no tiene trascendencia per se, ya que se carece un tratamiento específico y eficaz para detener o enlentecer su evolución. Sin embargo, el cribado anual se justifica por el gran aumento de riesgo de lesiones en el pie que comporta la PND y la posibilidad de intervenciones preventivas. La prueba clásica es la **exploración de la sensibilidad vibratoria con diapasón**, pero tiene una mala concordancia interobservador y una baja reproducibilidad, amén de que su abolición maleolar es un dato relativamente tardío, por lo que debería realizarse más distalmente en el primer dedo del pie.

3 Hipótesis de trabajo y objetivos

Las razones que fundamentan la realización del presente estudio son:

- a) La alta prevalencia de diabetes en nuestro medio.
- b) El considerable impacto (tanto individual como social) que supone la retinopatía diabética como complicación de la diabetes.
- c) La tendencia al aumento de la incidencia de la retinopatía diabética y nefropatía diabética y de las complicaciones microvasculares en general.

Los **objetivos** de la presente tesis doctoral han sido:

1. Determinar la prevalencia de retinopatía diabética y nefropatía diabética en una población diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 de un Centro de Salud de Atención Primaria.
2. Analizar la relación existente entre los diferentes factores de riesgo y la aparición de retinopatía diabética en la población de estudio y como el buen control de estos factores influye significativamente en la disminución de la retinopatía diabética.
3. Establecer que grado de control de los factores de riesgo asociados a la aparición de microangiopatía diabética, presentan nuestros pacientes, así como examinar que porcentaje de obesos, hipertensos y dislipémicos encontramos.
4. Evaluar la importancia del control del perfil lipídico y así mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

4 Material y métodos

4.1 Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional transversal.

4.2 Ámbito de estudio

Los pacientes fueron seleccionados de consultas de atención primaria, pertenecientes al Centro de Salud "Artilleros" de la Gerencia de Atención Primaria del Área 1 de Madrid, con una población estimada de 22.000 habitantes, durante el periodo de realización del estudio, año 2007 a 2009.

4.3 Sujetos

Pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo 2 (Código T90) según clasificación CIAP 2, que tuvieran al menos un registro del control de la diabetes en los dos últimos años (2007-2009)

4.4 Criterios de inclusión

- ❖ Pacientes diagnosticados de DM2 según los criterios de la American Diabetes Association (ADA) (2008)
 - Síntomas de diabetes más concentración de glucosa sanguínea al azar mayor o igual a 200mg/dl ó
 - Glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl.

- Glucosa plasmática a las 2 horas mayor o igual a 200mg/dl durante una prueba de tolerancia a la glucosa. (75 gr de glucosa anhidra disuelta en agua)

4.5 Criterios de exclusión

- ❖ Fallecimiento en el periodo de estudio.
- ❖ Diabetes gestacional.
- ❖ Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.

4.6 Muestreo y tamaño de la muestra

Los pacientes se seleccionaron al azar, mediante un muestreo sistemático de aquellos que cumplían criterios de inclusión. En total se incluyen en el estudio 329 pacientes.

4.7 Variables

- Características sociodemográficas: edad y sexo.
- Años de evolución de diabetes mellitus tipo 2.
- Antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2.
- Factores de riesgo de DM:

- HTA: pacientes diagnosticados de hipertensión (Código K68) según clasificación CIAP 2 en historia clínica.
 - Hipercolesterolemia: pacientes diagnosticados de hipercolesterolemia (Código T93) según clasificación CIAP 2 en historia clínica.
 - Tabaquismo: que conste en historia clínica que sean fumadores.
 - Enolismo: que conste en historia clínica que sean alcohólicos crónicos.
 - Índice de masa corporal (IMC) (Kg/m²). Grado de control: bueno (20-25), aceptable (< o igual a 27) y malo (>27).
 - Peso.
- Variables de control de factores de riesgo asociados a la RD. Se ha utilizando el último valor registrado en la historia clínica del paciente en el periodo de estudio:
 - Glucosa (mg/dl). Grado de control: bueno (80-110), aceptable (> 110 y ≤ 140) y malo (> 140).
 - HbA1c. Grado de control: bueno (< 6,5), aceptable (≥ 6,5 y ≤ 7,5) y malo (>7,5).
 - Colesterol total (mg/dl). Grado de control: bueno (< 200), aceptable (≥ 200 y ≤ 250) y malo (>250).

- LDL-c (mg/dl). Grado de control: bueno (≤ 100 o ≤ 70 con riesgo cardiovascular asociado) y malo (> 100 o > 70 con riesgo cardiovascular asociado).
- HDL-c (mg/dl). Grado de control: bueno (≥ 40) y malo (< 40).
- Triglicéridos (mg/dl). Grado de control: bueno (≥ 50), aceptable (> 50 y ≤ 200) y malo (> 200).
- Tratamiento actual que siguen, dirigido a la diabetes mellitus.
- Existencia de tratamiento hipolipemiantes y en el caso afirmativo tipo de hipolipemiante.
- Cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, arteritis obliterante de miembros inferiores y afectación de arterias renales-aórtica.
- Microangiopatía asociada a DM: sólo se han incluido la retinopatía y la nefropatía, no incluyendo en el estudio la neuropatía.

Criterios:

- Retinopatía: Fondo de ojo (FO) y Grado de retinopatía (retinopatía de fondo leve, moderada, severa y muy severa, y retinopatía proliferativa leve y severa; nueva clasificación según la Escala Internacional de gravedad de la RD). Se ha utilizando el último valor registrado en la historia clínica del paciente en el periodo de estudio.
- Insuficiencia renal. (Creatinina $>$ o igual a 2), microalbuminuria y proteinuria.

4.8 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo mediante cálculo de proporciones para las variables cualitativas y cálculo de medias, desviación estándar (DS) y rangos (máximos y mínimos) para las variables cuantitativas.

Posteriormente se realiza un análisis bivalente para comparar las características sociodemográficas, factores de riesgo de microangiopatía diabética y grado de control de éstos, comparándose el grupo de pacientes que no tenía retinopatía diabética (FO normal) con los que sí la presentaban (FO anormal). Se utilizaron pruebas estadísticas bivariantes, paramétricas o no, en función de que la distribución de las variables cumplieran o no criterios de normalidad. Se utilizó el test de U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas (por no seguir una distribución normal) y el test de Chi-cuadrado para las categóricas, en ambos casos valorando un nivel de significación $p < 0,05$.

La información se recogió en una base de datos diseñada para mantener la máxima confidencialidad de los pacientes, de forma que no se pudiera identificar a ningún paciente a través de los datos.

Para el análisis estadístico de los datos, se utilizó el programa SPSS 11.5 para Windows.

5 Resultados

5.1 Descripción de la muestra

Las características generales se detallan en la tabla 10. De los **329 pacientes** con diagnóstico de DM 2 se excluyeron 97 en total, 4 de ellos por no cumplir criterios de inclusión y 93 por criterios de exclusión, resultando un total de personas incluidas en el estudio igual a 232 (**n = 232**).

5.2 Características epidemiológicas

Respecto a la distribución por sexos, el 53,2% eran hombres y el 46,8% mujeres. La edad media fue de **71,16 años** (DS = 10,10) (ver gráfico 1) y un intervalo de edad entre 42 y 94 años. La media de **Años de evolución de diabetes** en estos pacientes es de **6,1 años** (DS = 4,26), con un mínimo de 4 años y un máximo de 30 años. En el gráfico 2 podemos ver la distribución por sexo de los pacientes.

Tabla 10. Estadísticos descriptivos de características sociodemográficas y años de evolución de DM

Variables	n	%	Media	DS	Min.	Max.
Sexo	232					
Hombre	124	53.2				
Mujer	108	46.8				
Edad	232		71.16	10.10	42	94
Años de evolución DM	232		6.1	4.2	4	30

Gráfico 1. Edad media de la muestra

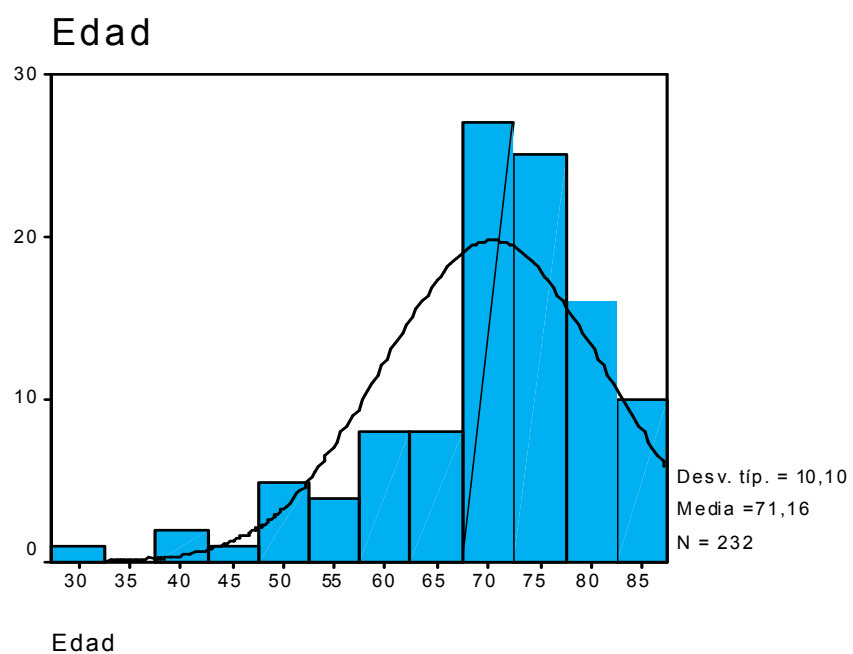
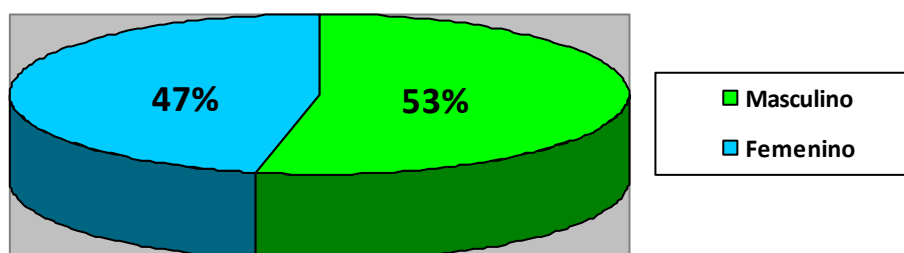


Gráfico 2. Distribución por sexo de los pacientes



5.3 Factores de riesgo

Según los factores de riesgo recogidos en la tabla 11, el **72% son hipertensos**, el **75,9% son dislipémicos**, un **12,6% son fumadores**, y presentan **enolismo el 17,2%**.

Tabla 11. Estadísticos descriptivos de factores de riesgo asociados a DM

Variables	n	%
HTA	232	
Sí	167	72.0
No	65	28.0
Hipercolesterolemia	232	
Sí	176	75.9
No	56	24.1
Tabaquismo	231	
Sí	29	12,6
No	202	87,4
Enolismo	232	
Sí	40	17,2
No	192	82,8

5.4 Grado de control de parámetros

A continuación se presenta el grado de control de los siguientes parámetros (Tabla 12):

HbA1c: presentan un buen control más de la mitad de los pacientes, el resto presentan un control aceptable y un mal control con frecuencia similar.

Glucemia: se observa un control glucémico bueno en un 22%, control aceptable en 42,7% y mal control en casi el 35,5%.

Colesterol total: se encuentra un 65,1% de los pacientes con buen promedio de colesterol total.

LDL-c: presentan mal control casi 2/3 de los pacientes.

HDL-c: tienen buen control el 51,3% y mal control el 52,7%.

Triglicéridos: casi $\frac{3}{4}$ partes presentan un buen control.

Grado de control de TAS, TAD e IMC (Tabla 13):

TAS: de nuestros pacientes bien controlados se encuentra un 55,1%, aceptablemente controlados un 41,1% y mal controlados un 3,7%.

TAD: el 81,3% de los pacientes mantienen buen control de su TAD, control aceptable el 11,2% y mal control el 7,5%.

IMC: presentan un buen control 13,2%, aceptable 6,6% y mal control 80,2%.

Tabla 12. Estadísticos descriptivos de control metabólico

Variables	N =107	
	n	%
Control HbA1c	232	
Bueno	129	55.6
Aceptable	58	25.0
Malo	45	19.4
Control Glucemia	232	
Bueno	51	22.0
Aceptable	99	42.7
Malo	82	35.3
Control Colesterol Total	232	
Bueno	151	65.1
Aceptable	70	30.2
Malo	11	4.7
Control LDL-c	232	
Bueno	22	9.5
Aceptable	137	59.1
Malo	73	31.5
Control HDL-c	232	
Bueno	119	51.3
Aceptable	96	41.4
Malo	17	7.3
Control TG	232	
Bueno	162	69.8
Aceptable	38	16.4
Malo	32	13.8

Tabla 13. Estadísticos descriptivos de control TAS, TAD e IMC

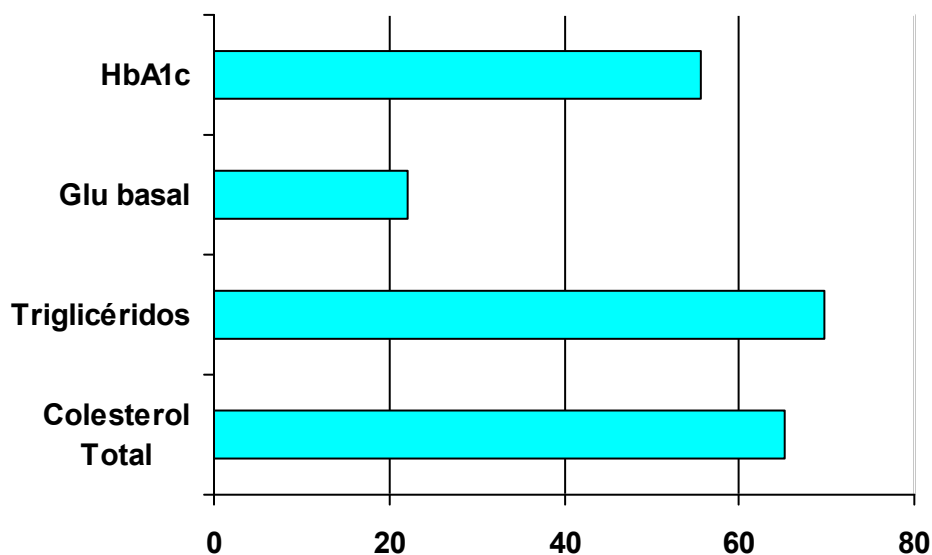
Variables	N =107	
	n	%
Control TAS	232	
Bueno	128	55.1
Aceptable	95	41.1
Malo	9	3.7
Control TAD	232	
Bueno	188	81.3
Aceptable	30	11.2
Malo	14	7.5
Control IMC	231	
Bueno	26	11.3
Aceptable	41	17.7
Malo	164	71.0

En el gráfico 3 observamos qué distribución sigue el control adecuado de los diferentes parámetros en los pacientes de la muestra.

5.5 Valores de diferentes microangiopatías diabéticas

En un 2.2% no constaba registro de FO en la historia clínica de los pacientes. De los 227 pacientes en los que sí constaba registro, el **16.8%** tenían retinopatía con FO anormal. El **13,4 %** tienen insuficiencia renal (Tabla 14).

Gráfico 3. Estadísticos descriptivos de control adecuado HbA1C, GLU BASAL, TG y colesterol total



5.6 Presencia o no de retinopatía

A continuación se presentan en gráficos la presencia o no de retinopatía según el grado de control de los siguientes variables:

Años de evolución. Observamos como a más años de evolución más casos de retinopatía diabética, más probabilidad de desarrollar un fondo de ojo anormal (ver gráfico 4).

HbA1c: encontramos un porcentaje de FO anormal más elevado en el mal control de hemoglobina glicosilada. En los pacientes con HbA1c alta se observan más casos de retinopatía (ver gráfico 5).

Glucemia: igualmente para la glucemia encontramos FO anormal más elevado para el mal control de glucosa en sangre (ver gráfico 6).

Tabla 14. Morbilidad de DM

Variables	n	%
Fondo de ojo	227	
Normal	188	81
Anormal	39	16.8
Insuficiencia Renal	232	
Sí	31	13.4
No	201	86.6

HTA: FO anormal en un 17 y 23%, y FO normal en un 58% y 45% para normotensos e hipertensos respectivamente (ver gráfico 7).

Dislipemia: FO anormal en un 26 y 15%, y FO normal en un 37% y 57% para no dislipémicos y dislipémicos respectivamente (ver gráfico 8).

Colesterol total: vemos FO anormal aumentando en un 17%, 19% y 24% y FO normal disminuyendo en el 56%, 54% y 24% para los diferentes 3 grados de control desde bueno a malo (ver gráfico 9).

LDL-c: FO anormal similar para ambos controles y FO normal de 69% y 47% para buen y mal control respectivamente (ver gráfico 10).

HDL-c: hallando FO anormal en un 27% y en un 10% y FO normal de 41% y 67% para buen y mal control respectivamente (ver gráfico 11).

Tabaquismo: FO anormal en un 18 y 20%, y FO normal en un 65% y 48% para fumadores y no fumadores respectivamente (ver gráfico 12).

Gráfico 4. Años de evolución frente a %FO anormal

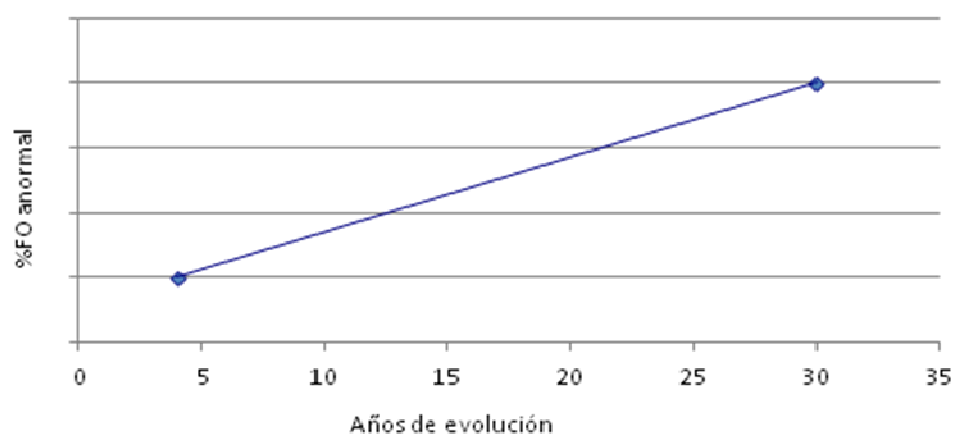


Gráfico 5. Control de HBA1C-FO

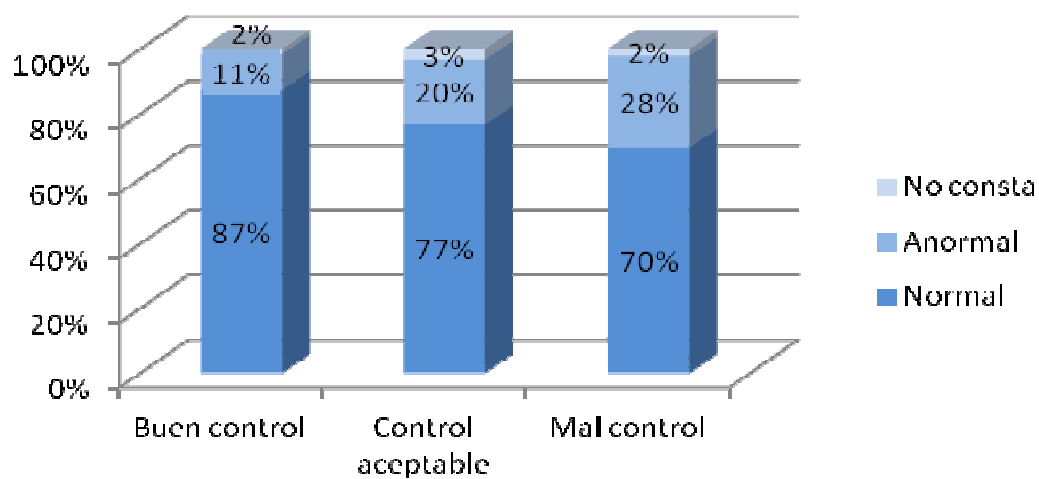


Gráfico 6. Control de glucemia-FO

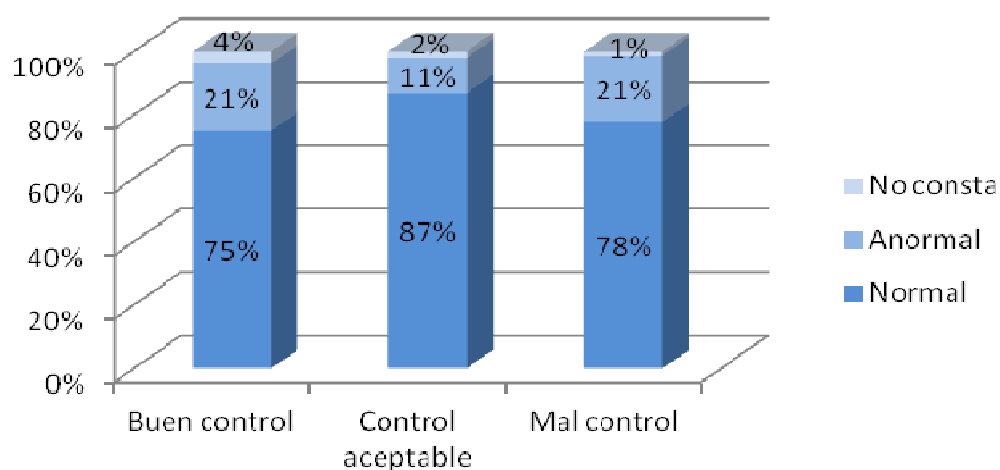


Gráfico 7. Tensión arterial-FO

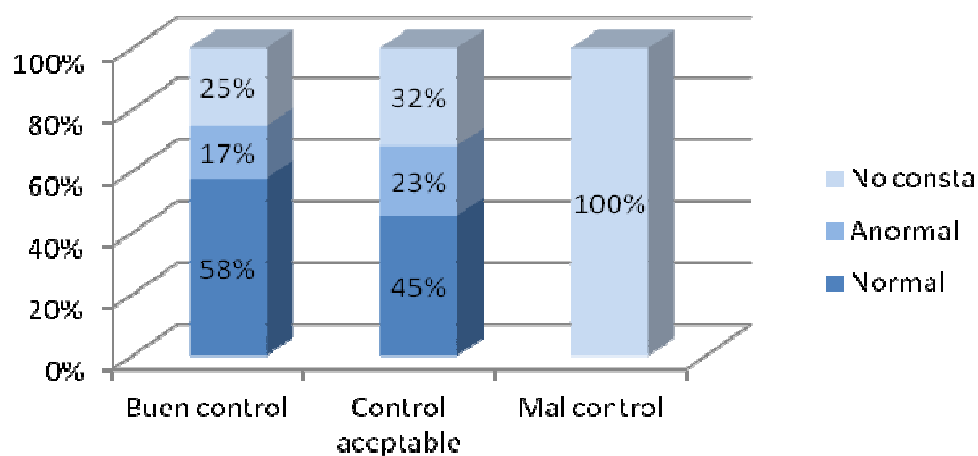


Gráfico 8. Dislipemia - FO

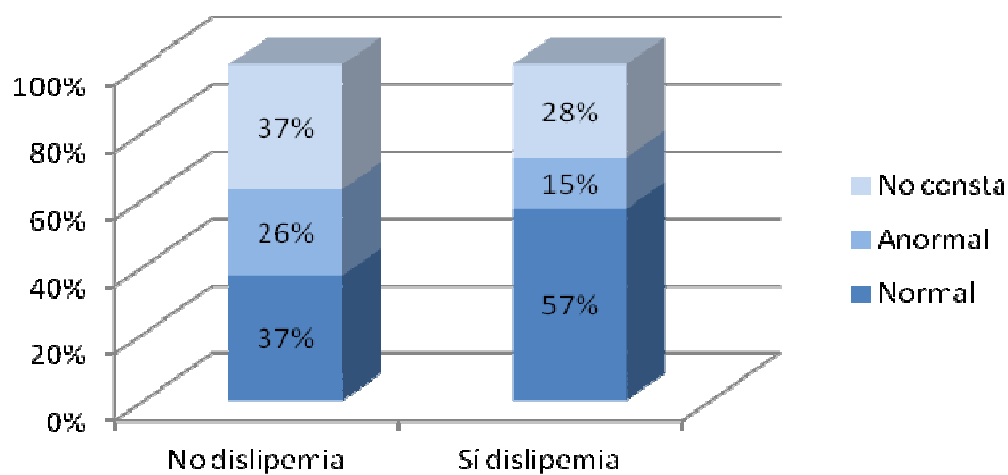


Gráfico 9. Control de CT-FO

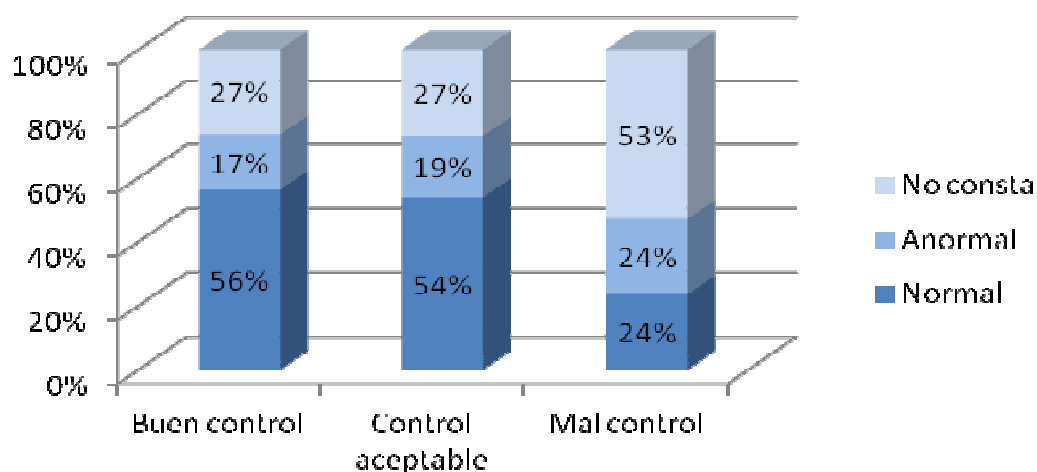


Gráfico 10. Control de LDL-C - FO

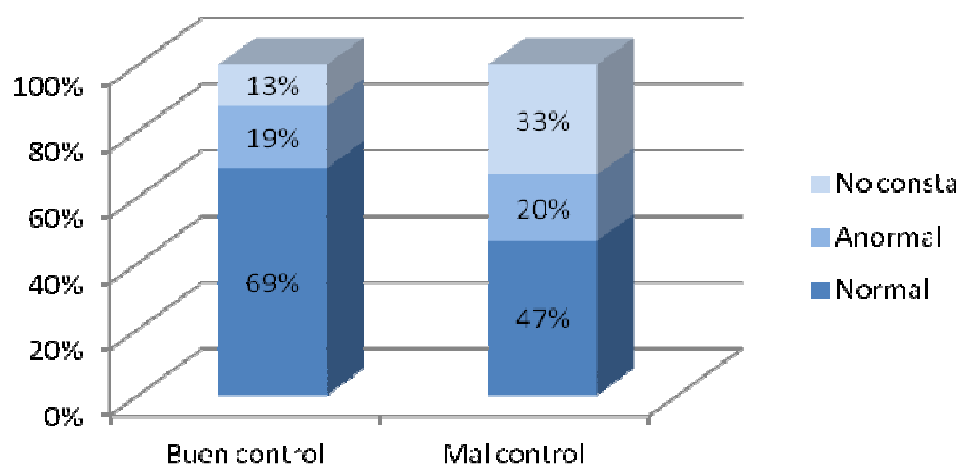


Gráfico 11. Control de HDL-C - FO

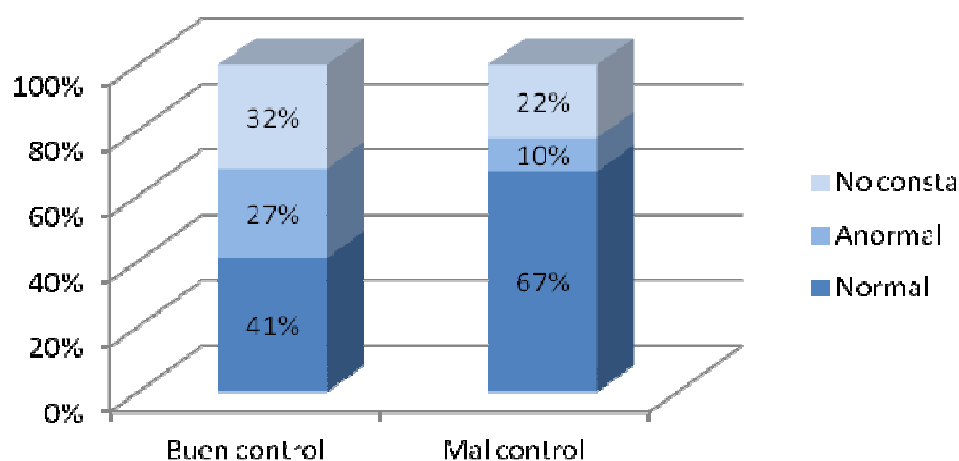
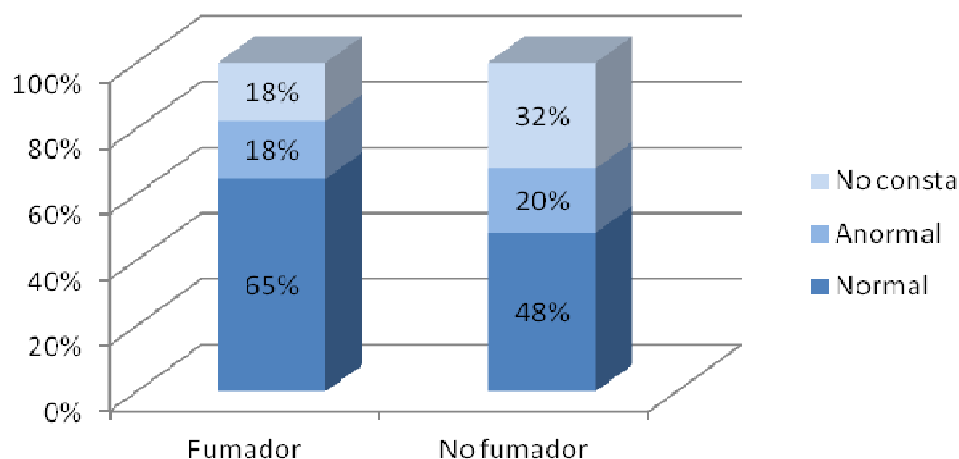


Gráfico 12. Control de tabaquismo – FO



Al investigar sobre la posible asociación entre la presencia o no de retinopatía con el sexo, la edad y años de evolución de la DM sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los años de evolución [7,47 vs. 5,61; $z = -3,065$ ($p = 0,002$)] (Tabla 15).

En cuanto al grado de control metabólico de HbA1c y glucemia no encontramos diferencias significativas. Respecto a control de factores sistémicos como el colesterol total, LDL-c, HDL-c y TG, sólo encontramos diferencias significativas en cuanto al HDL-c ($p = 0,011$) (Tabla 16).

Tabla 15. Asociación de características sociodemográficas y años de evolución de diabetes mellitus con aparición o no de retinopatía

	Fondo de ojo normal (n =54)				Fondo de ojo anormal (n = 20)				p
	n	%	Media	DS	n	%	Media	DS	
Sexo	54				20				0.063 ^a
Hombre	32	59.3			7	35			
Mujer	22	40.7			13	65			
Edad	54		68.54	11.89	20		72.1	8.01	0.176 ^b
Años de evolución DM	36		5.61	5.04	19		7.47	2.91	0.002 ^b

^a. (χ^2) Test Chi-cuadrado

^b. Test U Mann-Whitney

No encontramos diferencias significativas (p 0,005) en cuanto al grado de control de TAS, TAD IMC entre los pacientes con presencia d retinopatía y los que no la presentan (Tabla 17).

Así mismo, tampoco encontramos diferencias significativas (p 0,005) en cuanto a la presencia o ausencia de HTA, hipercolesterolemia y tabaquismo, entre los pacientes con presencia de retinopatía y los que no la presentan (Tabla 18).

Tabla 16. Asociación entre grado de control de factores de riesgo metabólicos y sistémicos de DM y aparición o no de retinopatía.

Variables	Fondo de ojo normal		Fondo de ojo anormal		p
	n	%	n	%	
Control Hb A1c	54		20		0.148 ^a
Bueno	29	53.7	7	35	
Aceptable	13	24.1	4	20	
Malo	12	22.2	9	45	
Control Glucemia	54		20		0.474 ^a
Bueno	6	11.1	2	10	
Aceptable	24	44.4	6	30	
Malo	24	44.4	12	60	
Control Colesterol total	54		20		0.293 ^a
Bueno	36	66.7	11	55	
Aceptable	14	25.9	5	25	
Malo	4	7.4	4	20	
Control LDL-c	50		18		0.430 ^a
Bueno	22	44	6	33.3	
Malo	28	56	12	66.7	
Control HDL-c	51		17		0.011 ^a
Bueno	18	35.3	12	70.6	
Malo	33	64.4	5	29.4	
Control TG	54		20		0.863 ^a
Bueno	37	68.5	13	65	
Aceptable	8	14.8	4	20	
Malo	9	16.7	3	15	

^a (χ^2) Test Chi-cuadrado

Tabla 17. Asociación entre grado de control de TAS, TAD y IMC y aparición o no de retinopatía

Variables	Fondo de ojo normal (n =54)		Fondo de ojo anormal (n = 20)		p
	n	%	n	%	
Control TAS	54		20		0.313 ^a
Bueno	34	63	10	50	
Aceptable	20	37	10	50	
Malo					
Control TAD	54		20		0.409 ^a
Bueno	44	81.5	15	75	
Aceptable	7	13	2	10	
Malo	3	5.6	3	15	
Control IMC	43		19		0,894 ^a
Bueno	5	11,6	3	15,8	
Aceptable	2	4,7	1	5,3	
Malo	36	83,7	15	78,9	

^a. (χ^2) Test Chi-cuadrado

Tabla 18. Asociación entre existencia o no de HTA, dislipemia y tabaquismo, y aparición o no de retinopatía

Variables	Fondo de ojo normal (n =54)		Fondo de ojo anormal (n = 20)		p
	n	%	n	%	
HTA	54		20		0,106 ^a
Sí	39	72,2	18	90	
No	15	27,8	2	10	
Hipercolesterolemia	54		20		0,080 ^a
Sí	41	75,9	11	55	
No	13	24,1	9	45	
Tabaquismo	53		20		0,578 ^a
Fumador	11	20,8	3	15	
No fumador	42	79,2	17	85	

^a. (χ^2) Test Chi-cuadrado

6 Discusión

La **intención** del estudio es determinar el impacto de un buen control de los factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la disminución de la aparición, y posterior progresión, de la microangiopatía diabética. Este aspecto es importante, ya que, identificar, catalogar y valorar el riesgo de microangiopatía con los controles necesarios en función del riesgo obtenido y, consecuentemente, decidir las líneas terapéuticas indicadas en cada caso, es la pieza fundamental de un tratamiento y control de parámetros adecuado. En el centro de salud donde se ha llevado a cabo el estudio existe una prevalencia de diabetes tipo 2 del 14%. Los estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo han permitido constatar un fuerte incremento de la DM, y éste aumento está directamente vinculado a los cambios de vida de la sociedad con aumento de la obesidad y del sedentarismo, factores estrechamente relacionados con la DM tipo 2.

El perfil del paciente con DM2 atendido en Atención Primaria es el de un individuo de aproximadamente **70 años** de edad y con unos **6 años de evolución** desde que se le diagnosticó la DM2. Es **obeso** (con IMC de aproximadamente 30 kg/m²) y su promedio de HbA1c está alrededor de **6,6%**, lo que significa que es aceptable su control metabólico. Las complicaciones microvasculares se ven afectadas en su incidencia y progresión, no sólo por la hiperglucemia, sino por la presencia de otros factores de riesgo.

Se trata de una **edad media** de población **bastante elevada**. No existe prácticamente diferencia de **sexo** en la población de DM 2 de la consultas de atención primaria estudiadas (hombres 53,2% y mujeres 46,8%). La **media de años de evolución de la enfermedad** es de **6,101 años**, que no es muy elevada. Casi las tres cuartas partes tenían **hipertensión**, y un 75% **hipercolesterolemia**. Existe una baja proporción de **fumadores**, que probablemente esté relacionada con la edad de la población, pues el consumo de tabaco disminuye con la edad; y muestran **enolismo** el 17,2 %.

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es muy **prevalente la presencia de otros factores de riesgo**, vinculados directamente a la macroangiopatía. Entre ellos, la hipertensión arterial y la hiperlipemia se encuentran presentes, como hemos dicho anteriormente, en las tres cuartas partes de los pacientes. Sin embargo, el grado de control de tales factores de riesgo es aceptable, en términos generales, probablemente por el **esfuerzo terapéutico que se lleva a cabo desde Atención Primaria**. Así las cifras de presión arterial se encuentran bajo control en más del 90% de los diabéticos.

Con respecto a la microangiopatía, lógicamente se hallan como factores de riesgo el **aumento de la edad y el mayor tiempo de evolución de la enfermedad**. El **grado de control** de los factores de riesgo de microangiopatía es en general bastante **bueno** en la población de estudio. La presencia de las complicaciones asociadas a la DM depende en buena medida del grado de control metabólico entendiendo éste, no sólo en lo que respecta a la glucemia, sino también del resto de los factores de riesgo asociados a la enfermedad. Por ello es fundamental una asistencia sanitaria multidisciplinar de calidad, junto con la implicación del propio paciente en todo este proceso. La **Atención Primaria**, por sus características de accesibilidad, es, probablemente, el **lugar idóneo para una atención continuada** a estos pacientes.

Respecto a cómo están controlados los pacientes en la consulta se observó que para el **control metabólico**, más de la mitad tienen un buen control de **hemoglobina glicosilada** (55,6%), siendo peor el control en los pacientes que presentan microangiopatía. Hay que tener en cuenta que la hemoglobina glicosilada da una idea de la media del control glucídico de los 3 últimos meses, por lo que corrobora la idea de la implicación de la hiperglucemia en la aparición de microangiopatía, especialmente en complicaciones oftálmicas⁶⁰. En cambio, el último registro de **glucosa** en sangre obtenido en éstos mismos pacientes nos muestra que casi un 40% presenta mal control, un 42,7 aceptable control y sólo el 22% buen control.

Varios estudios epidemiológicos e intervencionistas han confirmado la existencia de una relación entre la **hiperglucemia** y el desarrollo de complicaciones diabéticas tardías en pacientes con DM 2^{33,35,61-63}. En nuestro estudio la glucemia no aparece como factor de riesgo significativo, pero hay que tener en cuenta que la medición de la glucemia no da una idea del control glucídico durante un tiempo prolongado como lo hace la hemoglobina glicosilada. En cuanto al grado de control que presentan de **colesterol total**, **LDL-c**, **HDL-c** y **triglicéridos**, más de la mitad de los pacientes (65,1%) presenta buen control de CT y triglicéridos, mostrándose un 31,5% de mal control para LDL-c. En las personas con DM 2 la dislipemia ha resultado ser un hallazgo frecuente.

El grado de control de los factores de riesgo de microangiopatía es bueno, en mayor porcentaje que aceptable y malo, para hemoglobina glicosilada, TAS, TAD, colesterol total y triglicéridos en los pacientes de la consulta de Atención Primaria donde ha tenido lugar el estudio. Tienen, por el contrario, un mal control frecuente otros factores tales como glucemia, IMC y LDL-c.

El **IMC** de los pacientes de nuestro estudio demuestra no ser adecuado en 71% de los pacientes, siendo la obesidad un factor de riesgo que complica el cuidado del paciente^{64,65}. La obesidad dificulta el control glucídico, siendo este un factor importante en la aparición de complicaciones renales y oftálmicas^{66,67}.

En relación a la presencia de **microangiopatía asociada** a DM 2, casi la **quinta parte** de la población de estudio (16,8%) presentan **retinopatía** y aproximadamente un 13,4% **insuficiencia renal**.

La **relación entre retinopatía e insuficiencia renal** ha sido motivo de diversos estudios, y aunque se ha querido buscar una relación directa en la aparición de ambas, lo cierto es que no van juntas la mayoría de las veces. La

asociación de nefropatía diabética y la aparición de formas graves de retinopatía (edema macular, retinopatía diabética proliferativa) se ha demostrado en diversos estudios⁶⁸⁻⁷⁰; pero no la relación inversa. Así la presencia de retinopatía no es un factor en la aparición de nefropatía como ya demostró Lovesnstan, et al⁷¹.

El **estudio DCCT** (Diabetes Control and Complications Trial) fue uno de los primeros estudios intervencionistas que demostraron la eficacia de un buen control de la glucosa en relación con la reducción de la incidencia y progresión de las complicaciones microvasculares (p.ej., retinopatía, neuropatía y nefropatía). Más tarde, en un análisis post-hoc de los datos de este estudio, los investigadores evaluaron la relación entre los valores de HbA1c antes y durante el estudio y el riesgo de progresión de la retinopatía tras 5 a 9 años de seguimiento⁷². Los resultados demostraron que los participantes en el grupo de tratamiento intensivo presentaban un riesgo significativamente reducido de progresión de la retinopatía en comparación con los participantes incluidos en el grupo de tratamiento convencional, a pesar de que los niveles de HbA1c fueran comparables en los dos grupos. Teniendo en cuenta estas observaciones, los autores concluyeron que el nivel medio de HbA1c no es la expresión más completa del grado de hiperglucemia y que otros factores independientes de los niveles de HbA1c podrían añadir más carga metabólica y aumentar el riesgo de complicaciones diabéticas⁷².

En nuestro estudio se ha encontrado una **asociación significativa**, entre factores de riesgo para microangiopatía diabética y aparición de **retinopatía**, para los **años de evolución de diabetes**. Comparado con otros estudios, como los realizados por los autores Teus Guazala²², Fernández Vigo J²⁹ y Romero P³⁰, se corrobora que **a más años de evolución de la diabetes se observa un mayor porcentaje de retinopatía. Los años de evolución de DM 2 es factor importantísimo en la aparición de retinopatía diabética**. Igualmente estaría relacionada la **edad de diagnóstico** de la DM con una mayor

prevalencia de retinopatía diabética, pero su acción se explicaría por el mayor tiempo de evolución de DM, como se refleja en varios estudios^{27,29,30}. En nuestro estudio la asociación no ha sido significativa para la edad de diagnóstico pero pudiéndose producir un sesgo por el tamaño de la muestra y porque los diabéticos de mayor edad han sido peor controlados. Desde la década de los 70 numerosos estudios epidemiológicos se han realizado en el mundo. Los primeros adolecían de realizarse en pacientes hospitalarios lo que desvirtuaba la realidad de los valores obtenidos. Posteriormente, empezaron a realizarse estudios sobre la población directamente, siendo los realizados por Klein, et al en Wisconsin^{26,27,28} los más importantes a nivel mundial. En nuestro País se empezaron a realizar estudios como los de Fernández Vigo J²⁹, que daban cifras de prevalencia de la retinopatía diabética del orden 40.4% en los pacientes diabéticos; estas cifras han ido disminuyendo al realizarse estudios sobre poblaciones directamente y al aumentar el número de pacientes diagnosticados de DM (gracias al esfuerzo realizado en el desarrollo de la atención primaria). Actualmente las cifras de prevalencia de RD aceptadas oscilan alrededor del 25%. Es importante destacar que en la DM tipo 2 hasta un 20% de pacientes, que no saben que tienen DM presentan RD en el momento del diagnóstico, lo que sugiere que el inicio de la DM se ha producido varios años antes y que las lesiones microvasculares pueden preceder a la clínica de la propia DM.

Los hallazgos de este estudio indican que ni el **sexo** ni la **raza** de los pacientes influyen en la aparición o desarrollo de la retinopatía diabética, al igual que en otros estudios publicados^{26,27}.

En cuanto al grado de control metabólico valorado mediante la concentración de hemoglobina glicosilada, que otros estudios lo han encontrado como uno de los factores de riesgo^{31,38}, en el presente estudio hemos comprobado que existe una **predisposición entre un mal control de hemoglobina glicosilada y mayor porcentaje de FO anormal**. La **glucemia**

no aparece como factor de riesgo significativo, pero hay que tener en cuenta que la medición de la glucemia no da una idea del control glucídico durante un tiempo prolongado como lo hace la hemoglobina glicosilada.

Cuando se estudian el control de factores de riesgo para microangiopatía diabética y se analiza la asociación a retinopatía, únicamente se ha demostrado **asociación significativa para HDL-c**. El control metabólico durante años parece ser importante y, en general la prevalencia de retinopatía diabética en la población diabética aumenta según vamos descendiendo por las categorías de buen, aceptable y mal control³¹. La relación entre grado de control de **colesterol** no ha sido significativa pero se aprecia tendencia a **peor control de colesterol con mayor retinopatía**. Otros estudios, realizados por diversos autores, tampoco han encontrado asociación evidente^{40,41}; por el contrario en la literatura existen dos estudios que correlacionan los niveles elevados de colesterol y la mayor presencia de exudados en la retina⁴⁵; En cuanto a la **hipertrigliceridemia**, estando cifrado el riesgo cardiovascular para diabéticos por encima de 200 mg/dL, en nuestra muestra aparece un 15 % de fondo de ojo anormal en los casos de mal control de triglicéridos.

En cuanto a la asociación entre la existencia de **hipertensión** con retinopatía se halla tendencia entre diabéticos hipertensos y aparición de retinopatía, aunque no significativa. Ésta tendencia está en concordancia con otros autores como Klein, et al, que apuntaba a que la HTA era un factor de riesgo relacionado con la aparición de RD^{40,41}. De algunos estudios se puede concluir que el control de HTA es tan fundamental como el control de glicemia para evitar la aparición y posterior progresión de RD³⁹⁻⁴³. Licea⁷³, en su estudio de frecuencia y características clínicas de la retinopatía diabética en un grupo de pacientes con DM tipo 2 de diagnóstico reciente, observaron que las cifras de tensión arterial tanto sistólicas como diastólicas fueron significativamente superiores en los pacientes diabéticos con retinopatía en relación con los diabéticos que no la presentaban. Esto reafirma que la

hipertensión arterial constituye un importante factor de riesgo en la progresión de la RD.

Respecto al **tabaco** y al **alcohol**, no se ha encontrado tendencia ni significación, otros autores, como Moss et al tampoco han encontrado una relación significativa con la presencia de RD²³.

Numerosos estudios han demostrado que el abordaje precoz e intensivo de todos los factores de riesgo disminuye la presencia de complicaciones en personas con diabetes. Sin embargo, algunos casos con buen control de factores de riesgo para microangiopatía de DM desarrollan una retinopatía rápidamente, mientras que otros con un mal control se libran de ella. Debe existir, por tanto, otros factores determinantes, de los que algunos pueden ser **genéticos**.

El presente estudio presenta una serie de **limitaciones** que se deben tener en cuenta. En primer lugar, dado que para seleccionar a los pacientes de la población de estudio no se ha realizado un muestreo aleatorio, sino que se han incluido todos los pacientes que cumplían criterios de inclusión en varias consultas de un centro de salud de Atención Primaria, esto podría limitar la validez externa del estudio. Pero no hay motivos para pensar que los pacientes de dichas consultas tengan unas características muy diferentes a los pacientes de otros centros de salud. En segundo lugar, el tamaño de la muestra. Otra limitación es el hecho de presentar la población una edad media elevada, debido a que éstos diabéticos de mayor edad pueden estar peor controlados. Para consolidar todos éstos datos sería necesario realizar estudios prospectivos aleatorizados que evaluaran el desarrollo de complicaciones diabéticas micro y macrovasculares.

A pesar de las dificultades y de los sesgos comentados, creemos que estas evaluaciones pueden ofrecer una imagen muy aproximada de la realidad

asistencial al diabético desde Atención Primaria. El abordaje intensivo y multifactorial sobre todos los factores de riesgo logra disminuir las complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares en mayor proporción que lo demostrado en otros estudios que tratan cada factor de riesgo aisladamente. No obstante, persiste un amplio margen de mejora en el control de los distintos factores. Si se realiza un estricto control metabólico, de la TA, de la función renal, de los lípidos sanguíneos, un correcto seguimiento de los pacientes diabéticos entre otras medidas de prevención, que incluyan también el promover modos y estilos de vida saludables, se contribuiría en gran medida a prevenir o atenuar la ceguera resultante de esta enfermedad, y de esta forma a elevar la calidad de vida de nuestros pacientes, que es sin duda nuestra mejor conquista.

7 Conclusiones

1.- La **prevalencia de la microangiopatía** diabética en nuestro medio es **elevada**. Un **17 %** de los pacientes tenían **anomalías en el fondo de ojo**, y un **13 % presentaban deterioro de la función renal**.

2.- En los pacientes con microangiopatía, la **retinopatía diabética** se encuentra relacionada con:

- a. **Los años de evolución de la diabetes mellitus**
- b. **La presencia de síndrome de HDL bajo**

El principal factor predictor de la RD es la duración de la DM. No hemos encontrado que otros factores de riesgo presentes en el diabético, o su grado de control, se encuentren asociados a la retinopatía diabética.

3.- Con respecto a la **dislipemia**, en la población estudiada se encontraban bajo control las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y de colesterol total. No obstante, sigue sin haber un control aceptable de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) que se encuentra elevado, o colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) que se encuentra descendido. Es llamativo que el **control del peso en el diabético es pésimo**, considerado globalmente. Más del 70 % de los pacientes están fuera de control en su Índice de Masa Corporal. El control del **metabolismo hidrocarbonado** en el diabético tipo 2 es sólo aceptable de forma global y teniendo en consideración la cifra de glucemia. Si nos referimos a la hemoglobina glicosilada, el control metabólico es adecuado en más del 50 % de los pacientes. Las cifras de **presión arterial** se encuentran bajo control en más del 90 % de los diabéticos.

4.- Además, y como quiera que otro de los factores asociados a la retinopatía ha resultado el síndrome de HDL bajo, es preciso considerar escrupulosamente el **diagnóstico y el tratamiento de la dislipemia aterogénica**.

5.- En nuestra experiencia se ha ratificado que el **mejor marcador biológico** indicativo de un correcto control metabólico en el diabético es la **hemoglobina glicosilada**.

6.- Por la elevada prevalencia de la retinopatía diabética, y conociendo como en este trabajo se demuestra que la retinopatía se encuentra asociada a la duración de la diabetes, es preciso insistir en la **necesidad de realizar periódicamente un estudio de fondo de ojo en todos los pacientes diabéticos**, en el mismo momento del diagnóstico y a partir de aquí seguir la recomendación de repetirlo **anualmente en la diabetes mellitus tipo 2**, o cada **5 años en la diabetes mellitus tipo 1**, con objeto de que pueda ser diagnosticada lo antes posible. Los pacientes con edema macular, retinopatía diabética moderada o severa, y en el caso de existir retinopatía proliferativa, requiere un control estricto por el médico oftalmólogo

7.- Finalmente, se puede sugerir que una implementación de medidas educativas y de estilo de vida, junto a un control estricto del resto de factores de riesgo asociados a la diabetes (con una intervención terapéutica intensiva), puede mejorar el pronóstico de la enfermedad, y particularmente prevenir las complicaciones macro y microvasculares.

A tal fin, las **medidas correctoras** que podríamos abordar son:

- a. Uso de la **HbA1c** como marcador del control glucémico, hasta alcanzar un mínimo de dos determinaciones anuales.
- b. **Intensificar la intervención terapéutica**, potenciando el uso de técnicas **educativas, dietéticas y farmacológicas** para mejorar el grado de control glucémico.
- c. Intentar reducir el consumo de **tabaco** entre la población diabética.

- d. Destacar la importancia de **informar** a los pacientes sobre la posibilidad de **desarrollar RD** y la importancia del **control metabólico estricto** para su prevención. Es tarea del médico un buen control de los acometidos diabéticos, entrando dentro de las responsabilidades sanitarias el **ofrecer las facilidades necesarias para llevar a cabo esta prevención**.
- e. Insistir en la **realización periódica de estudio de fondo de ojo**. Se recomienda la realización de un estudio del fondo de ojo en todos los pacientes diabéticos (tanto tipo 1 como 2), en el momento del diagnóstico de la DM, y a partir de aquí realizar un control anual en los pacientes tipo 2 y un control a los 5 años en los pacientes tipo 1.
- f. Fomentar la práctica de **autoanálisis de la glucemia capilar** cuando esté indicado.
- g. Vigilar el control de la **función renal**.

8 Bibliografía

- [1] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2009. Diabetes Care 2009;33 (Suppl 1): S13-61.
- [2] NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes (update). Clinical guideline. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG66/Guidance/pdf/English>
- [3] IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guidelene for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. Diabet Med 2006;23:579-93.
- [4] Mata M, Antonanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España: el estudio Code2. Gac Sanit 2002;16:511-20.
- [5] Hart WM, Espinosa C, Rovira J. Costes de la diabetes mellitus en España. Med Clin (Barc) 1997;109:289-93.
- [6] World Health Organization and internacional Federation Europe. Diabetes Care and Research in Europe: The Saint Vincent Declaration. Diabet Med 1990;7:360.
- [7] Krans HMJ, PortaM, Keen H. Diabetes care and research in Europe. The Saint Vicente Declaration Action Programme. Ginebra: WHO Regional Office for Europe; 1992.
- [8] GEDAPS: Guía para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. 1ª. ed. Barcelona: Haymarket; 1993.
- [9] Amos AF, McCarthy DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. Diabet Med 1997; 14: . S7-S85.
- [10] King H, Aubert R, Herman H. Global burden of diabetes 1995-2050: prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes care 1997; 21:1414-37.
- [11] Goday A, Serrano-Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. Med Clin (Barc)1994; 41: 301-304.

- [12] Tuomiletho J, Lindstorm J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343-1350.
- [13] Diabetes Prevention Program Research Group (DPP). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformina. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.
- [14] Carey V, Walters E, Coditz G, Solomon C, Willett W. Rosner B et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses Health Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145 (7): 614-619.
- [15] DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993; 329: 978-986.
- [16] Muhlauser I. Diabetes y tabaco. *Avances en diabetología* 1992; 5 (Supl 3): 70-71.
- [17] Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US Adults. *JAMA*. 1999; 281:1291-7
- [18] Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004;292;2495-9.
- [19] Flores CM, Castellanos, Piñero A. RD, situación de nuestra área hospitalaria. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1996;71:65-72.
- [20] Romero P, Calviño O, Del Castillo D. Estudio epidemiológico de RD, en un área básica de salud. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75:147-52.
- [21] Goldaracena MB, Escudero JM, Arrondo A, Vilarrubia A, Aramendia B, Iturralde R. Prevalencia de retinopatía diabética en una población diabética registrada en atención primaria. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1998;73: 263-8.
- [22] Teus Guezala MA. Diabetic retinopathy and its risk factors. *Rev Clin Esp* 2003;203: 267.

- [23] Moss SE, Klein R, Klein BEK. Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1996; 103:1438-42.
- [24] American College of Physicians, American Diabetes Association, and American Academy of Ophthalmology. Screening guidelines for diabetic retinopathy. Clinical guideline. *Ophthalmology* 1992;99:626-1628.
- [25] Singer DE, Nathan DM, Fogel HA, Schachat AP. Screening for diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1992;116: 60-671.
- [26] Klein R, Klein BEK, Moss SE. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102: 520-6.
- [27] Klein R, Klein BEK, Moss SE. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102: 527-32.
- [28] Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Winconsin Epidemiology Study of Diabetic retinopathy. XIV. Ten year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217-28.
- [29] Fernández Vigo J. Ceguera y retinopatía diabética estudio epidemiológico. Santiago: 1990.
- [30] Romero P, del Castillo D. Estudio de prevalencia de RD en la población del Baix Camp (Tarragona). *Arch Soc Esp Oftalmol* 1996;71:261-8.
- [31] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the diabetes control and complications trial. *Ophthalmology* 1995;102:647-61.
- [32] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995;113:36-51.
- [33] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.

- [34] Baker SB, Vallbona C, Pavlik V, Fasser CE. A diabetes control program in a public health care setting. *Public Health Reports* 1993;108:595-605.
- [35] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;342:837-53.
- [36] Goldestein DE, Blinder KJ, Ide CH, Wilson RJ. Glycemic control and development of retinopathy in youth-onset insulin dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1993;100:1125-30.
- [37] Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated haemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988;19:2864-71.
- [38] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-86.
- [39] Fuller JHI Hypertension and diabetes: Epidemiologic aspects as a guide to management. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:S63-S66.
- [40] Klein R, Klein BEK, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875-91.
- [41] Klein R, Klein BEK, Moss SE, Palta M. A cohort study of the relationship of diabetic retinopathy to blood pressure. *Arch Ophthalmol* 1995;113:601-6.
- [42] Sjolie AK, Stephenson J, Aldington S, Kohner E, Janka H, Stevens L, et al. Retinopathy and visual loss in insulin dependent diabetes in Europe. *Ophthalmology* 1997;104:252-60.
- [43] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-18.
- [44] Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Winconsin Epidemiology Study of Diabetic retinopathy: XVII. The 14 year incidence and progression of diabetic

- retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105:1801-15.
- [45] Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Cantray K. Association of elevated serum lipid levels with retinal exudates in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079-84.
- [46] Adler AL, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63:225-32.
- [47] Rossing P, Hougaard P, Borch K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ.* 1996;313:779-84.
- [48] Maltok MB, Barners DJ, Viberti GC, Keen H, Burn D, Hughes JM, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incident study. *Diabetes*, 1998;47:1786-92.
- [49] Radiv M, Brosch D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure and hyperglycemia. *Arc intern Med*, 1998;158:998-1004.
- [50] Klein R, Klein BEK, Moss SE. The incidence of gross proteinuria in people with insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1991;151:1344-8.
- [51] The diabetes control and complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N England J Med.* 2000;342:381-9.
- [52] Mann J, Gerstein H, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril. The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:629-36.
- [53] Rudberg S, Persson B, Dahquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy. An 8 year prospective study. *Kidney Int.* 1992;41:822-8.

- [54] Bruno G, Merletti F, Biggieri A, Bargeró G, Ferrero S, Pagano G, et al. Progression to overt nephropathy.
- [55] Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *N England J Med*. 2003;348:383-93.
- [56] Mogensen CE. Genetics and diabetic renal disease. *Diabetes care*. 2003;26:1631-2.
- [57] Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J, Familial clustering of diabetic Kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N England J Med* 1989;1161.
- [58] Murphy SW, Hefferton D, Parfrey PS. Higher risk for renal failure in first degree relatives of White patients with end stage renal disease: a population based study. *AM J Kidney Dis* 1998;32:794-801.
- [59] Biarnés J, Masana L, Morales C, Pintó X, Ricart W, en representación del grupo de estudio ESODIAH. Factores que influyen en la aparición de la nefropatía diabética incipiente: estudio ESODIAH. *Med Clin (Barc)* 2005;125:401-4).
- [60] Strowling S, Raskinn Ph. Glycemic control and diabetic complications. *Diabetes care* 1992; 15: 1126-1140.
- [61] Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.
- [62] Patel A, MacMahon S, Chambers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
- [63] White NH, Sun W, Cleary PA et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 1707-1715.
- [64] Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.

- [65] Gerich JE. The genetic basis of diabetes mellitus: impaired insulin secretion vs impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev* 1998; 19: 491-503.
- [66] Ohkubo Y, Kishikawa H. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized prospective 6-years study. *Diabetes res Clin Pract* 1995; 28:103-177.
- [67] King GL, Banskota NK. Mechanisms of diabetic microvascular Complications. En: Khan CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus* (13^a ed). Philadelphia: Lea and Febiger, 1994: 631-647.
- [68] Klein R, Moss SE, Klein BEK, Is gross proteinuria a risk factor of the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 1993;100:1140-6.
- [69] Kofoed-Enevoldsen A, Jensen T, Borch-Johnsen K, et al. Incidence of retinopathy in type 1 diabetes: Association with clinical nephropathy. *J Diabete Complications* 1987;1:96-9.
- [70] Vitale S, Maguire NG, Murphy RP, et al. Clinically significant macular edema in type 1 diabetes. Incidence and risk factors. *Ophthalmology* 1995;102:1170-6.
- [71] Lovestam-Adrian M, Agardh E, Agardh CD, et al. The incidence of nephropathy in type 2 diabetic patients with proliferative retinopathy; a 10 year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;39:11-7.
- [72] The diabetes control and complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:968-983.
- [73] Licea ME, Fernández H, Cabrera E, Maciques E. Frecuencia y características clínicas de la retinopatía diabética en un grupo de personas con diabetes mellitus tipo 2 de diagnóstico reciente. *Rev Cubana Endocrinol.* 2003;14(2).

Córdoba, Enero, 2013